

**Synthese neuer potentieller Analgetika vom Typ
strukturisomerer Benzomorphone und
Beiträge zur Chemie heterocyclischer α -Carbinolamine**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Rudolf Sauerbier
aus Schwerte

1979

**Synthese neuer potentieller Analgetika vom Typ
strukturisomerer Benzomorphone und
Beiträge zur Chemie heterocyclischer α -Carbinolamine**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Rudolf Sauerbier
aus Schwerte

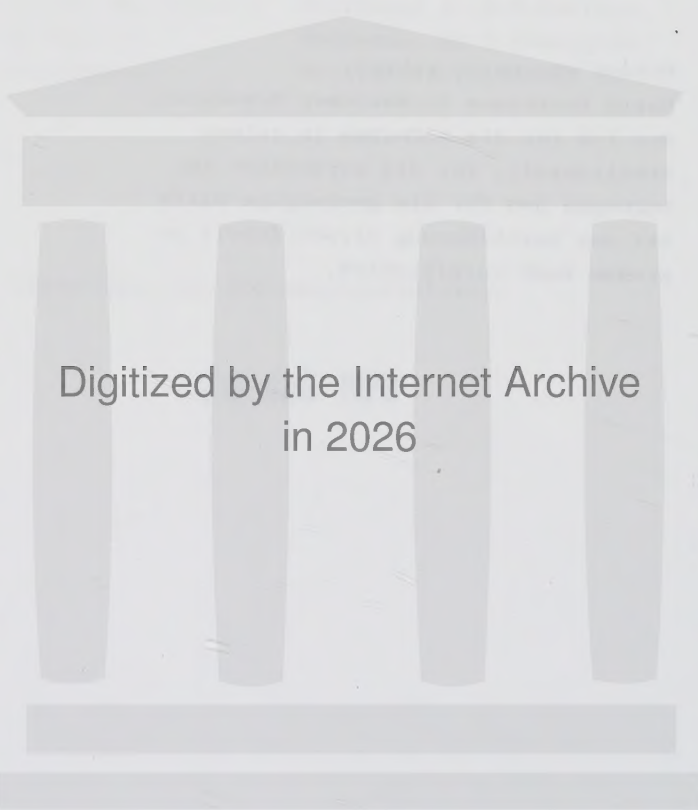
1979

Dekan:	Professor Dr.H.Rimpler
Leiter der Arbeit:	Professor Dr.W.Schneider
Referent:	Professor Dr.W.Schneider
Korreferent:	Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

19. Juli 1979

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider,
bin ich für die Aufnahme in seinen
Arbeitskreis, für die wertvollen An-
regungen und für die großzügige Hilfe
bei der Durchführung dieser Arbeit zu
großem Dank verpflichtet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	14
3. Allgemeiner Teil	17
3.1. Syntheseplanung für das Ringgerüst <u>A</u>	17
3.2. Synthese des 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl- 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (<u>2</u>)	21
3.2.1. Versuch der Darstellung von 1-Cyanomethyl-3- ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetra- hydroisochinolin (<u>7</u>)	21
3.2.1.1. Darstellung von 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)- alaninethylester (<u>4</u>)	22
3.2.1.2. Darstellung von 1-Cyanomethylen-3-ethoxycar- bonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochi- nolin (<u>6</u>)	24
3.2.2. Planung einer neuen Synthese zum 1,3-Ethoxy- carbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin (<u>2</u>)	27
3.2.2.1. Darstellung des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3- aminobuttersäureethylesters (<u>14</u>)	28
3.2.2.2. Darstellung des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3- benzylamino-buttersäureethylesters (<u>24</u>)	42
3.2.2.3. Darstellung von N-Benzyl-N-[2-(3',4'-dimethoxy- phenyl)-1-ethoxycarbonylmethyl-ethyl]malonsäure- ethylesteramid (<u>25</u>)	43
3.2.2.4. Darstellung von 1-Ethoxycarbonylmethylen-2- benzyl-3-ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy- 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>26</u>)	44
3.2.2.5. Darstellung von 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2- benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochi- nolin (<u>cis-9</u>) und (<u>trans-9</u>)	45
3.3. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11- azabenzof[b]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>28</u>)	46

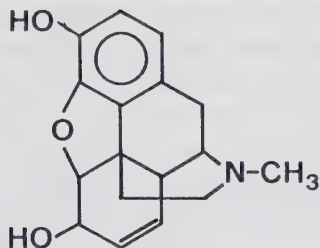
3.3.1.	Darstellung der β -Ketoester 2-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>27A</u>) und 4-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>27B</u>)	47
3.3.2.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>28</u>)	47
3.3.3.	Trennung der beiden Diastereomeren 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>cis-9</u>) und (<u>trans-9</u>)	48
3.3.3.1.	Darstellung von 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>cis-30</u>) und (<u>trans-30</u>)	49
3.3.3.2.	Darstellung von cis-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>cis-9</u>)	54
3.3.3.3.	Darstellung von trans-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>trans-9</u>)	55
3.3.4.	Reindarstellung der Diastereomeren <u>cis-9</u> und <u>trans-9</u> aus dem Rohproduktgemisch durch fraktionierte Kristallisation	55
3.3.5.	Darstellung des Aminoketons <u>28</u> aus dem reinen Enantiomerenpaar <u>cis-9</u>	59
3.4.	Darstellung von weiteren Derivaten des mit dem Benzomorphanringsystem strukturisomeren Systems (<u>A</u>)	60
3.4.1.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (<u>31</u>)	62
3.4.2.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>33</u>)	64
3.4.3.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (<u>34</u>)	66

3.4.4.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (35)	68
3.5.	Versuche zur Darstellung eines tricyclischen α -Carbinolamins vom Typ B	70
3.5.1.	Betrachtungen über mögliche Reaktionswege zu Verbindungen des Systems B	70
3.5.2.	Versuch der Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(3'-methyl-7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (37) und 2-Cyan-2-[3'-(3'-phenyl-7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (38)	76
3.5.2.1.	Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyliden)]essigsäureethylester (36)	76
3.5.2.2.	Versuch einer 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid an das Alkylidenderivat 36	78
3.5.3.	Versuche zur Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(3'-methyl-7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (43) und 2-Cyan-2-[3'-(3'-phenyl-7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (44)	82
3.5.3.1.	Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-p-toluolsulfonyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (41)	82
3.5.3.2.	Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyliden)]essigsäureethylester (42)	88

	Seite
3.5.3.3. Versuch der 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid an das Alkylidenderivat <u>42</u>	90
3.5.4. Weitere Untersuchungen zur Darstellung eines tricyclischen α -Carbinolamins vom Typ <u>B</u>	90
3.5.4.1. Darstellung von 3-Ethoxycarbonylmethyl-3,4-dehydro-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan (<u>47</u>)	92
3.5.4.2. Katalytische Hydrierung der C-C-Doppelbindung und Debenzylierung der Verbindung <u>47</u> zum gesättigten Aminoester <u>50</u>	94
3.5.4.3. Versuch der Cyclisierung des Aminoesters <u>50</u> zum α -Carbinolamin <u>51</u>	96
3.5.5. Untersuchungen über die Konfiguration am C-3 des Aminoalkohols <u>52</u>	98
3.5.5.1. Versuch der Darstellung von 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2,6-methano-11b(H)-benzo[a]-chinolizin (<u>54</u>)	100
3.5.5.2. Versuch der Darstellung von 5-Benzyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2,6-methano-11b(H)-[a]chinolizin-perchlorat (<u>57</u>)	100
4. Zusammenfassung	102
5. Experimenteller Teil	107
5.1. Allgemeine Hinweise	107
5.2. Beschreibung der Versuche	108
6. Übersichtstabelle der bearbeiteten Verbindungen	148

1. Einleitung

Mit dem Schlafmohn, *Papaver somniferum*, steht der Menschheit schon seit vorgeschichtlicher Zeit eine Droge zur Verfügung, die zuverlässig starke Schmerzzustände beseitigen kann. Nachdem es SERTÜRNER 1805 durch die Isolierung des Morphins gelungen war, die Substanz zu bestimmen, die für die Wirkung dieser Droge in erster Linie verantwortlich ist, wurde 1923 durch ROBINSON und GULLAND¹⁾ die chemische Konstitution des Morphins aufgeklärt, die dann durch die Totalsynthese von GATES und TSCHUDI²⁾ endgültig bewiesen wurde.



Morphin

Nach dem Bekanntwerden der chemischen Struktur des Morphins setzte dann eine intensive Suche nach hochwirksamen synthetischen Analgetika ein, mit der Hoffnung, Substanzen zu finden, die zwar die hohe analgetische Potenz des Morphins, nicht aber seine Nebenwirkungen wie zum Beispiel seine suchtbildenden Eigenschaften aufweisen sollten.

Insbesondere erschienen Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der schmerzstillenden Eigenschaften des Morphins

1) R.ROBINSON und J.M.GULLAND, J.Chem.Soc. (London) 1923,980

2) M.GATES und G.TSCHUDI, J.Am.Chem.Soc. 74, 1109 (1952)

interessant. Das Ziel war es, die Strukturmerkmale dieser Verbindung zu finden, welche charakteristisch für eine als Agonist wirkende Substanz ist, die in diesem Fall eine "intrinsic activity" an einem hypothetischen Opiatrezeptor aufweisen mußte.

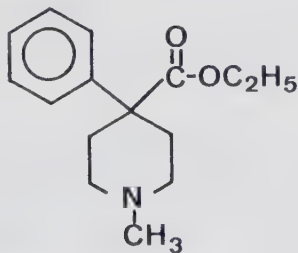
Große Fortschritte auf dem Gebiet, die spezifischen Opiatrezeptoren nachzuweisen, konnten erst in den letzten Jahren vor allem durch Arbeiten von HUGHES^{3,4)}, SIMANTOV⁵⁾, PERT⁶⁾ und SNYDER^{7,8)} gemacht werden, durch die ein besserer Einblick in den Wirkungsmechanismus der Opiate vermittelt wird.

HUGHES und nach ihm auch anderen Autoren^{9, 10, 11)} gelang es, aus dem ZNS, aber auch aus dem Intestinum und dem Blut, Peptide, die sogenannten Endorphine, zu isolieren, die als körpereigene Agonisten spezifischer Opiatrezeptoren dienen. Die von den Autoren³⁻¹¹⁾ erweiterten Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Opiate an Rezeptoren, vor allem in bestimmten Regionen des ZNS, aber auch an Rezeptoren in der Peripherie des Nervensystems, führten bis heute leider noch nicht zu einer direkten Struktur-Wirkungsbeziehung zwischen der chemischen Struktur einer analgetisch wirksamen Substanz und ihrer analgetischen Potenz. Der Aufbau und vor allem die Konformation der Opiatrezeptoren sind, von der Vorstellung

-
- 3) J.HUGHES, Brain Res. 88,295(1975)
 - 4) J.HUGHES, T.W.SMITH, H.W.KOSTERLITZ, L.A.FOTHERGILL, B.A.MORGAN und H.R.MORRIS, Nature 258,577(1975)
 - 5) R.SIMANTOV, D.APOSHIAN und S.H.SNYDER, Brain Res. 111, 204(1976)
 - 6) C.B.PERT, M.J.KUHAR und S.H.SNYDER, Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 73,3729(1976)
 - 7) S.H.SNYDER, Scient.American 1977,44
 - 8) S.H.SNYDER und R.SIMANTOV, J.Neurochem. 28,13(1977)
 - 9) J.L.MARX, Science 193,1227(1976)
 - 10) L.IVERSEN und R.DINGLELINE, Nature 262,738(1976)
 - 11) C.B.PERT, A.PERT und J.F.TALLMAN, Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 73,2226(1976)

über einen hypothetischen Rezeptor einmal abgesehen¹²⁾, auch bis heute noch weitgehend unbekannt. Da sich auch die Hoffnungen nicht erfüllten, mit den Endorphinen körpereigene Analgetika gefunden zu haben, die nicht suchterregend sind^{13, 14)}, und weil u.a. die Schwierigkeiten sowohl des schnellen Abbaus der Peptide durch Peptidasen als auch die Unfähigkeit dieser Substanzen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bis auf wenige Ansätze¹⁵⁾ noch nicht bewältigt werden konnten, bleibt die Berechtigung der Suche nach potentiell wirksamen Analgetika der traditionellen Arzneimittelchemie voll erhalten.

Erste Erkenntnisse über eine Korrelation zwischen Struktur und Wirkung starker Analgetika wurden durch die Arbeiten von SCHAUMANN^{16, 17, 18)} gewonnen, der die morphinähnliche Wirkung des Pethidins ① erkannte.



①

-
- 12) E. SCHRÖDER, C. RUFER und R. SCHMIECHEN, Arzneimittelchemie I, S. 160, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- 13) E. WEI und H. LOH, Science 193, 1262 (1976)
- 14) A. LAMPERT, M. NIRENBERG und W. H. KLEE, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73, 3165 (1976)
- 15) A. F. BRADBURY, D. G. SMYTH, C. R. SNELL, G. F. W. DEAKIN und S. WENDLANDT, Biochem. biophys. Res. Commun. 74, 748 (1977)
- 16) D. EISLEB und O. SCHAUMANN, Dtsch. Med. Wschr. 65, 967 (1939)
- 17) O. SCHAUMANN, Pharmazie 4, 364 (1949)
- 18) O. SCHAUMANN, Angew. Chem. 66, 765 (1954)

Er versuchte, auf Grund einer strukturellen Verwandtschaft zum Morphin, die Charakteristika zu bestimmen, welche die "analiphore Grundstruktur" einer schmerzlindernden Substanz ausmachen.

Die von SCHAUMANN aufgestellten Postulate wurden später verbessert und konkretisiert¹⁹⁾. Danach werden für potentiell wirksame Analgetika folgende Strukturmerkmale gefordert:

Ein basisches tertiäres N-Atom, ein quartäres C-Atom, das mit einem aromatischen Rest verbunden ist und ein C-C-Glied zwischen dem basischen N-Atom und dem quartären C-Atom.

Auf der Grundlage dieser charakteristischen Strukturmerkmale wurde in den Jahren danach eine große Zahl neuer synthetischer Verbindungen erhalten, die als Analgetika Einzug in den Arzneischatz gefunden haben und die in der Wirkung, aber meistens auch in den Nebenwirkungen, das Morphin häufig um ein Vielfaches übertrafen. Die wichtigsten Grundstrukturen der dabei gefundenen neuen Substanzen zeigt das Formelschema I.

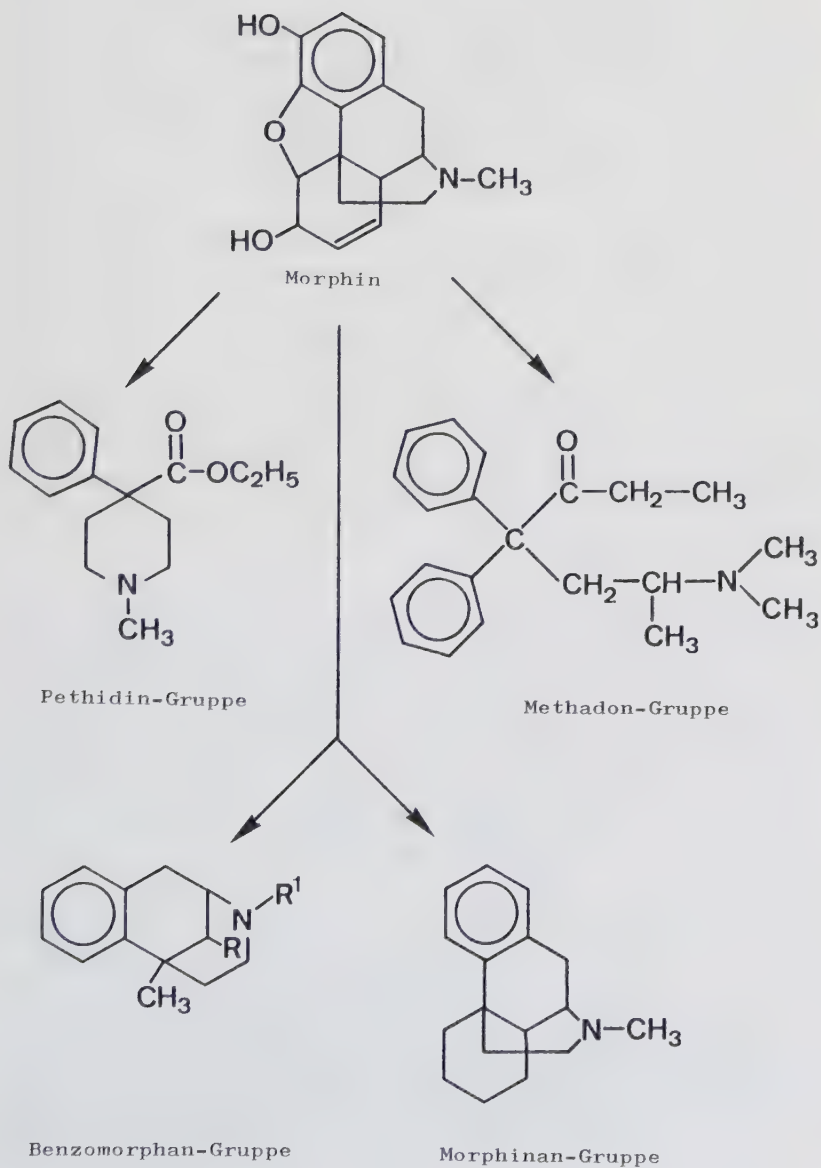
Etwa zur gleichen Zeit als die Synthese des Pethidins gelang, wurde durch EHRHART²⁰⁾ ein basisch substituiertes Diphenylmethan-Derivat synthetisiert, das als Methadon ② zum Basisvertreter einer zweiten großen Klasse von morphinartigen Analgetika wurde.

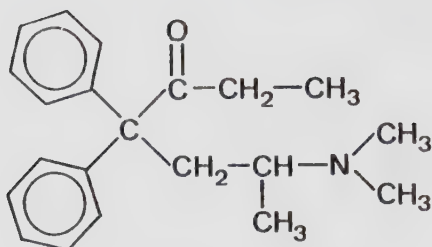
Mit Methadon war zum erstenmal ein vollsynthetisches Schmerzmittel erhalten worden, das geringfügig wirksamer als Morphin und im Gegensatz zu diesem auch oral einsetzbar war.

19) L.B.MELLETT und L.A.WOODS, Drug Res. 2, 155 (1963)

20) G.EHRHART, O. BOCKMÜHL und O.SCHAUMANN, Liebigs Ann.Chem. 561, 52 (1949)

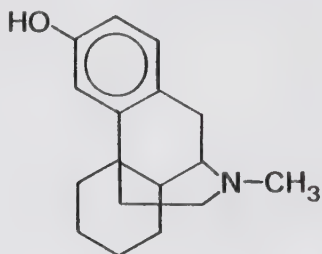
Formelschema I:





(2)

Schon einige Jahre vorher war es GREWE und Mitarb.^{21,22)} bei dem Versuch, das vollständige Kohlenstoffgerüst des Morphins aufzubauen, gelungen, den Grundkörper der Morphinangruppe darzustellen, als deren wichtigster Vertreter das Levorphanol (3) genannt werden kann.

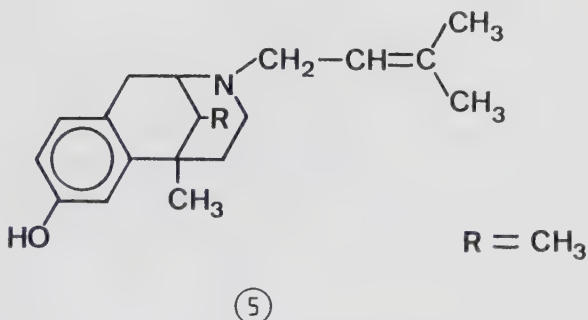
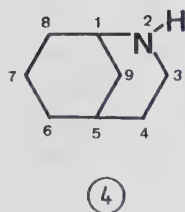


(3)

21) R.GREWE, Naturwissenschaften 33, 333(1946)

22) R.GREWE und A.MONDON, Chem.Ber. 81, 279(1948)

Eine besonders interessante Substanzklasse stellt sicherlich die durch Arbeiten von MAY und Mitarb.²³⁻²⁷⁾ bekanntgewordene Gruppe der Benzomorphone dar, bei denen eine noch weitergehende Vereinfachung des Morphingrundgerüsts durchgeführt wurde. Die Namensbezeichnung ist auf das von BARLTROP²⁸⁾ beschriebene 2-Azabicyclo[3.3.1]nonan (4) zurückzuführen, der dieses System als "Morphan" bezeichnete.



Als wichtigster Vertreter dieser Gruppe ist das Pentazocin (5) anzusehen, welches sowohl eine agonistische als auch eine antagonistische Wirkungsqualität aufweist. Diese Eigenschaft, bei der neben der analgetischen Wirkung in spezifischer Weise charakteristische Morphinwirkungen unterdrückt werden, zeigt sich in der Therapie hauptsächlich in einer geringeren Depression der Atemfunktion.

23) N.B.EDDY, J.G.MURPHY und E.L.MAY, J.Org.Chem. 22, 1370 (1957)

24) E.L.MAY, J.Org.Chem. 21, 899 (1956)

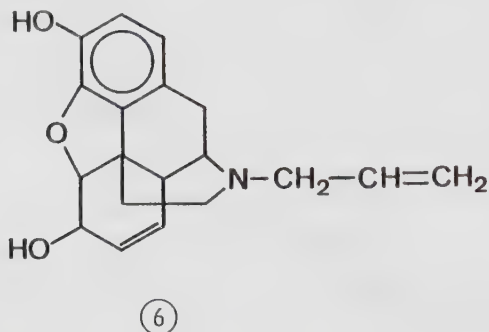
25) E.L.MAY und J.G.MURPHY, J.Org.Chem. 20, 257 (1955)

26) E.L.MAY und E.M.FRY, J.Org.Chem. 22, 1366 (1957)

27) E.L.MAY und N.B.EDDY, J.Org.Chem. 24, 294, 1435 (1959)

28) J.A.BARLTROP, J.Chem.Soc. (London) 1947, 399

Schon bei der Verwendung von ungesättigten und cycloaliphatischen N-Substituenten in der Morphinan- und Morphingruppe hatte man starke Morphinantagonisten wie zum Beispiel das Nalorphin (6) erhalten, das bei Experimenten an der Ratte nur geringe analgetische Wirkung zeigte.



Bei Untersuchungen am Menschen wurde jedoch eine ebenso hohe analgetische Potenz wie die des Morphins gefunden^{29,30}). Leider war diese Verbindung, die keine Suchtbildung zeigte, wegen der starken Nebenwirkungen besonders auf die Psyche von Patienten nicht als Analgetikum einzusetzen.

In den Benzomorphanen glaubte man eine aussichtsreiche Arzneimittelgruppe auf dem Weg zu einem idealen Analgetikum gefunden zu haben, bei dem neben der agonistischen und der antagonistischen Wirkung keine psychotropen Nebenwirkungen zu beobachten waren, eine Hoffnung, die sich bis heute auch für das Pentazocin nicht erfüllen sollte.

29) L.LASAGNA und H.K.BEECHER, J.Pharmacol.Exp.Therapeut. 112, 356 (1954)

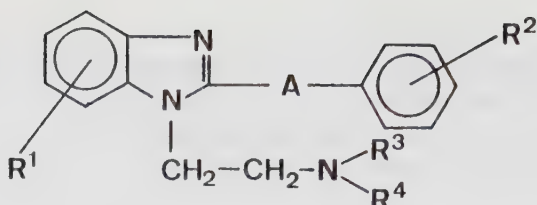
30) A.S.KEATS und J.TELFORD, J.Pharmacol.Exp.Therapeut. 117, 190 (1956)

Umfangreiche Forschungen über diese Analgetikaklasse führten zur Synthese von Hunderten von Analoga mit variierender Struktur, deren wichtigste Vertreter in einigen Übersichtsarbeiten beschrieben worden sind³¹⁻³⁴⁾.

Interessant, vor allem auch in Hinblick auf die Thematik der vorliegenden Arbeit, waren Untersuchungen an Ringsystemen, bei denen vom starren Schema der analgiphoren Grundstrukturen, die von SCHAUMANN¹⁶⁻¹⁸⁾ postuliert worden waren, abgegangen wurde, und die trotzdem zu analgetisch wirksamen Verbindungen führten.

Schon in der von HUNGER und Mitarb.³⁵⁻³⁷⁾ gefundenen Klasse der Benzimidazole, bei denen das über eine C-C-Brücke mit dem basischen tert.Stickstoff gebundene quartäre C-Atom fehlte, und das trotzdem in seiner Wirkungsstärke das Morphin im Tierversuch um das tausendfache übertraf, waren solche Verbindungen gefunden worden.

-
- 31) M.C.BRAUDE, L.S.HARRIS, E.L.MAY, J.P.SMITH und J.VILLAREAL, "Advances in Biochemical Psychopharmacology", Vol.8, Raven Press, New York, N.Y. 1973
 - 32) N.B.EDDY und E.L.MAY, "Synthetic Analgesics", Part B, Pergamon Press, Oxford, London 1966
 - 33) G.De STEVENS, Pure Appl.Chem. 19, 89(1965)
 - 34) D.C.PALMER und M.J.STRAUSS, Chem.Rev. 77, 1(1977)
 - 35) A.HUNGER, J.KEBRLE, A.ROSSI und K.HOFFMANN, Experientia (Basel) 13, 400(1957)
 - 36) F.GROSS und H.TURIAN, Experientia (Basel) 13, 401(1957)
 - 37) A.HUNGER, J.KEBRLE, H.ROSSI und K.HOFFMANN, Helv.Chim. Acta 43, 800, 1032, 1046, 1298, 1727(1960)



Benzimidazole

Auch in der Gruppe der Benzomorphone wurden Substanzen synthetisiert, welche zum Beispiel durch homologe Modifikationen des Ringsystems oder durch Variationen der Ringstickstoffposition zu analgetisch wirksamen Verbindungen führten, die auch nicht immer die Forderung an eine "analiphore Struktur" erfüllten.

Strenggenommen kann man diese Stoffe nicht mehr zu den Benzomorphanen rechnen; doch wegen der pharmakologischen und der chemischen Ähnlichkeit sollte diese Zuordnung erlaubt sein.

Die homologen Modifikationen des Ringsystems führten im Wesentlichen zu drei Grundtypen von Substanzen (siehe Formelschema II):

- 1,5-Methano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine³⁸⁾ ⑦
(B-Norbenzomorphone),
- 1,4-Methano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine³⁹⁾ ⑧
(C-Norbenzomorphone) und
- 2,7-Methano-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-benzazocine⁴⁰⁻⁴²⁾ ⑨
(C-Homobenzomorphone).

38) A.E.JACOBSEN und M.MOKOTOFF, J.Med.Chem. 13,7(1970)

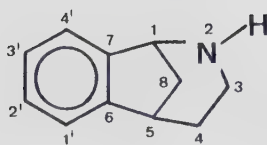
39) K.MITSUHASHI, S.SHIOTANI, R.OH-UCHI und K.SHIRAKI, Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 17,434(1969)

40) S.SHIOTANI, T.KOMETANI und K.MITSUHASHI, Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 20,277(1972)

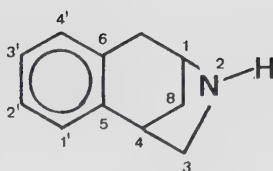
41) M.TAKEDA und H.KUGITA, J.Med.Chem. 13,630(1970)

42) S.SHIOTANI und T.KOMETANI, Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 21, 1053(1973)

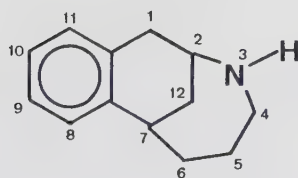
Formelschema II:



(7)



(8)



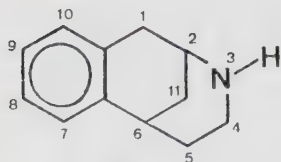
(9)

Einige Derivate dieser Grundstrukturen zeigten eine hohe analgetische Potenz.

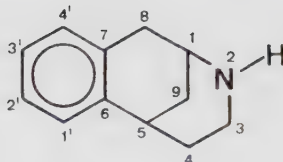
Im Zusammenhang mit diesen Verbindungen muß darauf hingewiesen werden, daß ihre Nomenklatur und damit generell die der Benzomorphanen in der Literatur durch die 4 verschiedenen Kranzbezeichnungen (10) bis (13) gekennzeichnet ist (siehe Formelschema III)*):

*) Der im Ring Index und in den Chemical Abstracts im allgemeinen benutzten Kranzbezeichnung (10) stehen in der Primärliteratur sehr oft die Bezeichnungen (11) bis (13) gegenüber. Um Mißverständnisse zu vermeiden, ist in dieser Arbeit bei Literaturziten immer die Bezeichnung der Primärliteratur gewählt worden. Für neue Verbindungen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, wird die auch von SUGASAWA und YONEDA⁴⁴⁾ angegebene Kranzbezeichnung (13) gewählt.

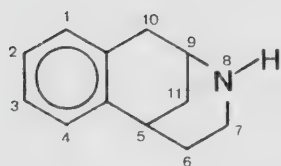
Formelschema III:



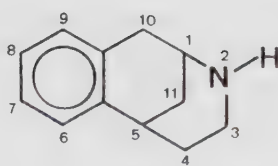
(10)



(11)



(12)

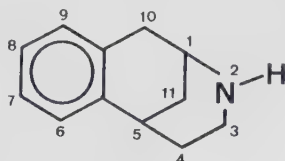


(13)

Durch Variationen der Ringstickstoffposition^{39,43,44)} bzw. durch Darstellung von Aza-Homologen des Benzomorphan-systems⁴⁵⁻⁴⁸⁾ wurde eine Vielzahl von Verbindungen erhalten, die zum Teil analgetische Wirksamkeiten zeigten.

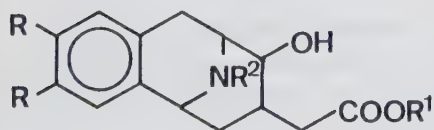
-
- 43) N.YONEDA, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 12, 1478(1964)
- 44) Tanabe Seiyaku Co.,Ltd.(S.SUGASAWA und N.YONEDA) Japan, 18,951-('66)(Cl.16 E 62), (1.Nov.1964 und 13.Mai 1964) [Chem.Abstr.66, 37783w, 37784x, 37785y, 37786z(1967)]
- 45) S.SHOTANI und K.MITSUHASHI, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 12, 647(1964)
- 46) S.SHOTANI und K.MITSUHASHI, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 14, 324(1966)
- 47) S.SHOTANI, T.HORI und K.MITSUHASHI, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 15, 88(1967)
- 48) S.SHOTANI, T.HORI und K.MITSUHASHI, Chem.Pharm.Bull.(Tokyo) 16, 239(1968)

Während die Einführung eines zusätzlichen N-Atoms in das Ringsystem im allgemeinen einen ungünstigen Effekt auf die pharmakologische Wirksamkeit ausübte, wurden durch Synthesen von Strukturisomeren des Benzomorphan, bei denen der Stickstoff in Position 2 und jeweils das Kohlenstoffatom in den Positionen 1,3,4,5 und 11 vertauscht worden wären, potentielle Analgetika erhalten.

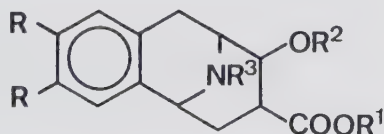


Unter anderem zeigten die von SUGASAWA und YONEDA⁴⁴⁾ synthetisierten Verbindungen (14) - (16) (siehe Formelschema IV) sowohl eine analgetische als auch eine spasmolytische und lokalanaesthetische Wirkung.

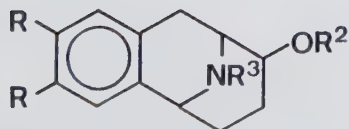
Formelschema IV:



(14)



(15)



(16)

R = OCH₃

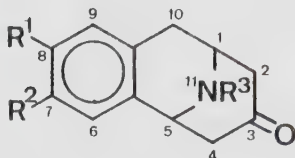
R¹ = C₂H₅

R² = Bz

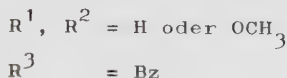
R³ = CH₃

2. Problemstellung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte der Aufbau des Ringgerüsts A sein, einer Verbindung, die mit dem Benzomorphanringsystem strukturisomer ist.



A



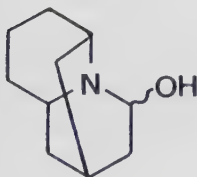
Für den Fall, daß die Synthese eines Aminoketons vom Typ A in ausreichender Menge gelingen würde, waren systematische Umsetzungen an diesem Ringgerüst geplant, die das Ziel hatten, zu stark wirksamen Analgetika vom Benzomorphanotyp zu kommen, bei denen im Vergleich zum Benzomorphan der Stickstoff in Position 2 und der Kohlenstoff in Position 11 vertauscht sind.

Weiterhin sollte eine Knoevenagel-Kondensation mit dem System A versucht werden, um eine eventuelle unterschiedliche Reaktivität der Ketogruppe gegenüber der Ketogruppe des N-Benzylgranatanon-(3) (17) festzustellen.

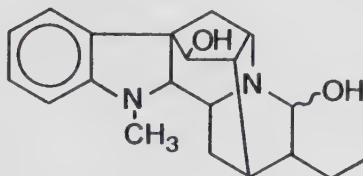


(17)

Diese Untersuchung stand in einem engen Zusammenhang mit den im Rahmen unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Synthesen von Alkaloidteilstrukturen, und zwar in diesem Fall mit dem Aufbau der überbrückten Chinolizidin-Teilstruktur (18) des AJMALINS (19).



(18)



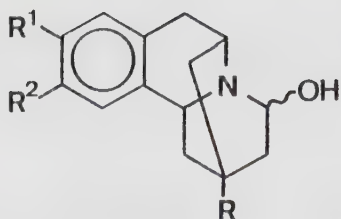
(19)

Bei Modellbetrachtungen⁴⁹⁾ des benzanellierten Granatanon-systems A zeigt sich, daß durch die Einführung der beiden sp^2 -hybridisierten C-Atome des Aromaten eine Abflachung des Systems gegenüber dem N-Benzylgranatanon resultiert. Wenn es auf Grund dieser größeren Abflachung des Systems, im Gegensatz zu der von LANGER⁵⁰⁾ beobachteten Reaktionsträgheit der Verbindung (17) gelingen würde, durch die Knoevenagel-Kondensation den Alkylidencyanessigsäurerest einzuführen, wäre noch ein Syntheseweg interessant, der analog BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ über weitere Zwischenstufen zu einem tricyclischen α -Carbinolamin des Typs B führt.

49) Die Modellbetrachtungen wurden an abstands- und winkeltreuen Dreiding-Modellen der W.Büchi-Glasapparatefabrik, Flawil, Schweiz, durchgeführt.

50) K.LANGER, Freiburg, Dissertation in Vorbereitung

51) H.BOCHOW und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 108, 3475 (1975)



B

$R^1, R^2 = \text{H oder } \text{OCH}_3$

$R = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

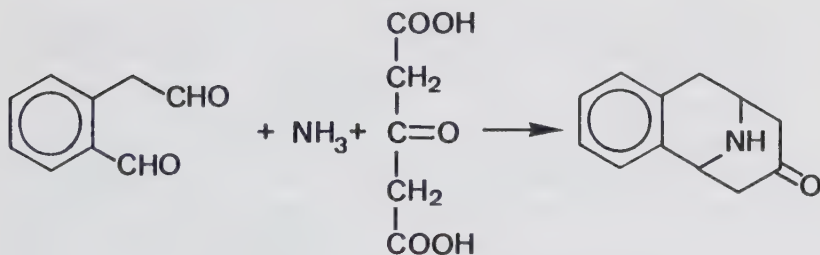
Diese Verbindung enthält das auch von LANGER⁵⁰⁾ angestrebte überbrückte Chinolizidin (18), das, wie schon erwähnt, eine wesentliche Teilstruktur des Naturstoffes AJMALIN ist.

3. Allgemeiner Teil

3.1. Syntheseplanung für das Ringgerüst A

Bei den Überlegungen, das Ringgerüst A in für weitere Umsetzungen ausreichender Menge darzustellen, wurde zunächst davon ausgegangen, daß eine Substitution des Aromaten in 7,8-Stellung nicht unbedingt anzustreben sei, da eine Belastung des Moleküls mit nicht essentiell erscheinenden funktionellen Gruppen bei einigen Umsetzungen im Verlauf der Synthese störend sein könnte.

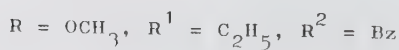
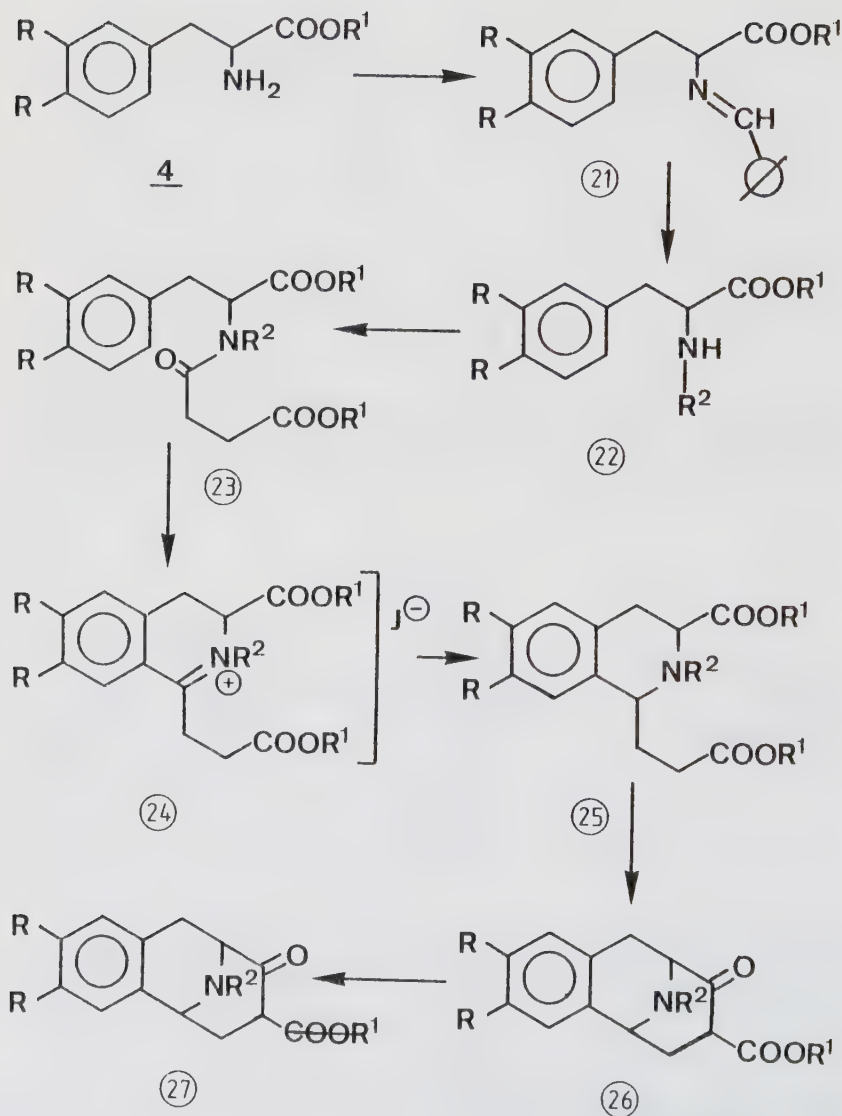
Eine direkte Synthese der Grundstruktur A, analog der von ROBINSON⁵²⁾ beschriebenen Tropinon-Synthese, durch eine Kondensation von 2-Formyl-phenylacetaldehyd mit Ammoniak und Acetondicarbonsäure erschien wegen der Instabilität des Dialdehyds und der unterschiedlichen Carbonylaktivität der aromatischen und aliphatischen Aldehydgruppe nicht durchführbar.



Deshalb wurde ein Syntheseweg angestrebt, der in Anlehnung an die Arbeiten von YONEDA^{43, 44)} zum gewünschten Gerüst A führen sollte.

52) R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 111, 762 (1917)

Formelschema V:



Dem Autor gelang es unter anderem, eine Verbindung zu erhalten, die ein mit A identisches Ringgerüst aufwies, dessen Ketogruppe sich aber im Gegensatz zu A nicht in Position 3, sondern in Position 2 befand. Den Weg, den YONEDA beschriftet, zeigt das Formelschema V.

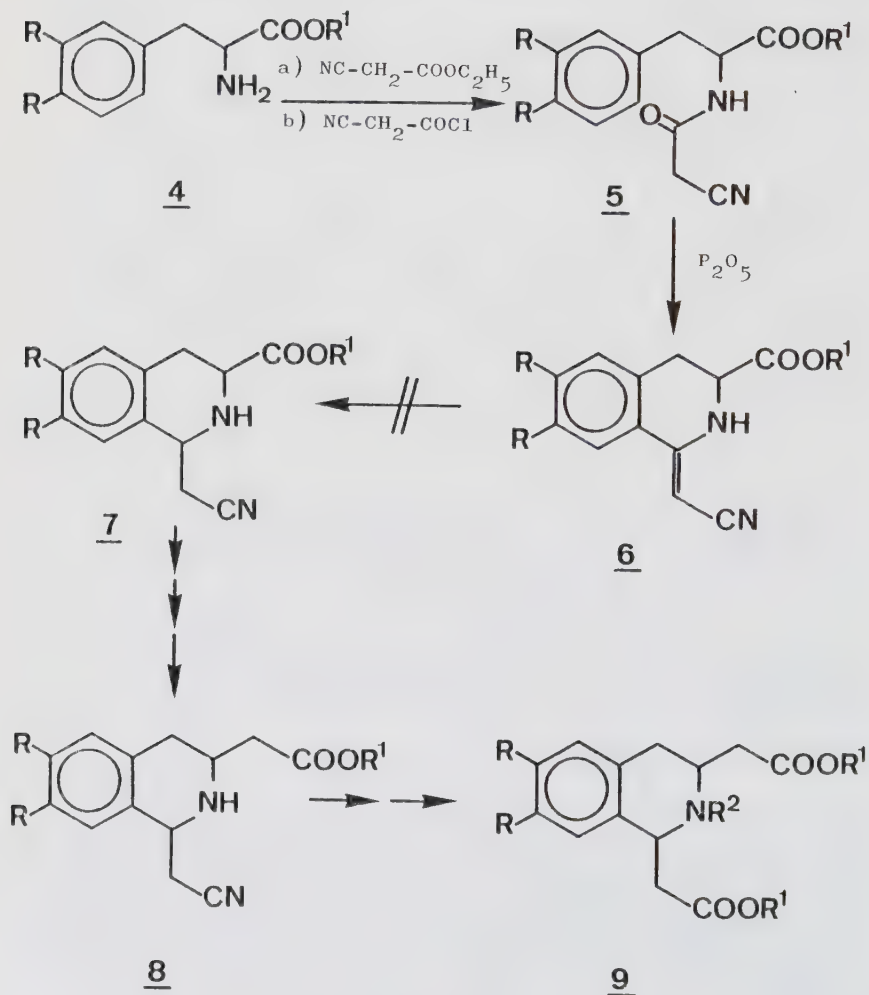
Ausgehend von 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alaninethylester (4) führte der Syntheseweg in 7 Schritten unter anderem über eine Bischler-Napieralski-Reaktion zu (24) und anschließend nach erfolgter Natriumborhydrid-Reduktion zu (25) ; durch Dieckmann-Cyclisierung wurde der β -Ketoester (26) erhalten und zu (27) decarboxyliert.

Bei der Planung des Synthesewegs zu A wurde deshalb davon ausgegangen, daß ein Reaktionsverlauf, der ähnlich wie in Lit.^{43,44)} über ein 1,3-disubstituiertes Tetrahydroisochinolin verlaufen würde, zum Erfolg führen müßte, wenn der Substituent in 1-Stellung um ein C-Atom verkürzt und der Substituent in 3-Stellung um ein C-Atom verlängert werden würde. Gleichzeitig mußte gefordert werden, daß die asymmetrischen C-Atome 1 und 3 nach der Cahn-Ingold-Prelog Nomenklatur 1R, 3R Konfiguration (bzw. 1S, 3S) besitzen, das heißt, daß die Substituenten am C-1 und C-3 cis-Konfiguration aufweisen, um eine Dieckmann-Cyclisierung zu ermöglichen.

Der geplante Syntheseverlauf zum angestrebten 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2), der zunächst versucht wurde, ist in dem Formelschema VI wiedergegeben.

Der schon von YONEDA⁴³⁾ beschriebene 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alaninethylester (4) sollte mit Cyanessigsäureethylester bzw. Cyanessigsäurechlorid zum entsprechenden Amid 5 umgesetzt und nach Bischler-Napieralski zum substituierten Isochinolinderivat 6 cyclisiert werden. Nach Hydrierung der C-C-Doppelbindung, einer Reaktion, die im Verlauf der Arbeiten aber nicht realisiert werden konnte, wäre dann durch partielle Hydrolyse der Carbonestergruppe unter Erhalt der

Formelschema VI:



$\text{R} = \text{OCH}_3$
 $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$
 $\text{R}^2 = \text{Bz}$

Cyanogruppe eine Kettenverlängerung nach Arndt-Eistert zum homologen Ester 8 möglich gewesen. Eine Alkoholyse der Cyanogruppe zum Carbonsäureester und Benzylierung in 2-Stellung hätte zum gewünschten 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (9) führen sollen.

Wegen der angestrebten Cyclisierung nach Bischler-Napieralski fiel hier auch bereits die Entscheidung über die Substituenten R^1 , R^2 am Aromaten des Ringgerüsts A. Cyclisierungen dieser Art werden vorwiegend durch CH_3O - oder OH-Gruppen stark begünstigt, während entsprechende unsubstituierte Amide nur sehr schlechte Ausbeuten liefern oder überhaupt keinen Ringschluß eingehen⁵³⁾. Der Ringschluß erfolgt unter Säurekatalyse durch Angriff eines Carbonium-Ions besonders leicht in der durch den +M-Effekt der genannten Substituenten aktivierten p-Stellung.

3.2. Synthese des 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (9)

3.2.1. Versuch zur Darstellung von 1-Cyanomethyl-3-ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (7)

Für die Synthese des im Formelschema VI aufgeführten Tetrahydroisochinolinderivates 7 wird als eine Zwischenstufe der 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alaninethylester (4) aufgeführt, der zuerst dargestellt werden mußte.

53) Org.Reactions Vol.VI,74(1951)

3.2.1.1. Darstellung von 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alanin-ethylester (4)

α -Aminosäuren oder deren Ester können nach einer großen Zahl von Darstellungsmethoden erhalten werden^{54,55}). Wird eine α -Aminosäure als $H_2N-CH(R)COOH$ definiert, so lassen sich Aminosäuresynthesen danach unterteilen, in welcher Reihenfolge die Seitenkette R und die Amino- bzw. die Carboxyl-Gruppe eingeführt wird.

Der α -Aminosäureester 4 wurde nach dem von ALBERTSON und ARCHER⁵⁶) beschriebenen Acetamidomalonatverfahren erhalten, bei dem ausgehend von Acetamidomalon säurediethylester der Rest R eingeführt wird (s. Formelschema VII).

Durch Alkylierung von Acetamidomalon säureethylester mit 3,4-Dimethoxybenzylchlorid wurde der 3,4-Dimethoxybenzylacetamidomalon säurediethylester (1) erhalten. Je nach Art der Verseifung des Rohproduktes von 1 (alkalisch oder sauer) wurden zwei verschiedene Reaktionsprodukte isoliert. Die Hydrolyse mit Schwefelsäure führte direkt zu 3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alanin (3), während durch alkalische Hydrolyse mit 2 Mol NaOH das N-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-alanin (2) gewonnen werden konnte, eine Verbindung, die noch im Abschnitt 3.2.2.1. dieser Arbeit von Interesse sein wird.

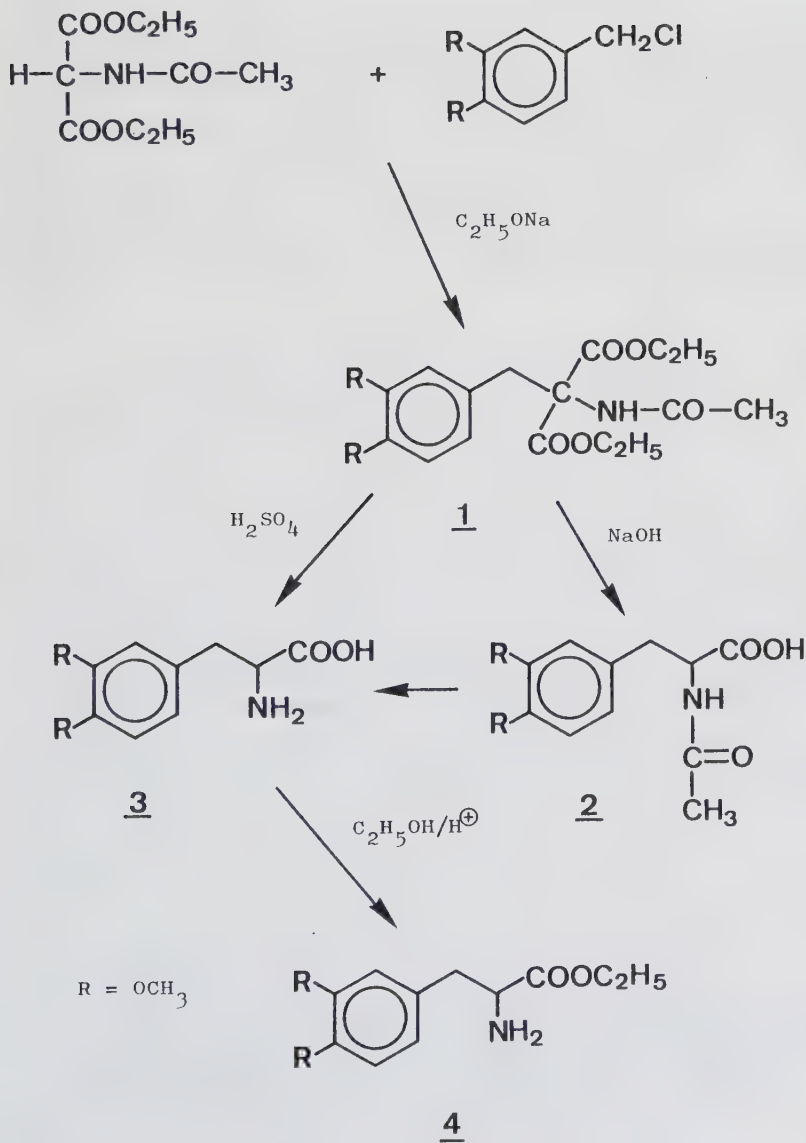
Nach der sauren Hydrolyse von 1 wurde überschüssige Säure mit $Ba(OH)_2$ -Lösung ausgefällt und aus dem Filtrat das Rohprodukt von 3 erhalten. Die Veresterung von 3 mit Ethanol/ $H_2S/4$ führte dann in 55proz. Ausbeute zum α -Aminoester 4.

54) G. KRÜGER, Methodicum Chemicum Bd. 6, 612, Georg Thieme Verlag 1974

55) K. LÜBKE, E. SCHRÖDER und G. KLOSS, Chemie und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine I, 56, Georg Thieme Verlag 1975

56) N. F. ALBERTSON und S. ARCHER, J. Am. Chem. Soc. 67, 308 (1945)

Formelschema VII:



3.2.1.2. Darstellung von 1-Cyanomethylen-3-ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6)

Bei der Umsetzung des α -Aminoesters 4 mit Cyanessigsäure-ethylester analog Lit.^{57,58)} wurde der N-Cyanoacetyl-3,4-dimethoxyphenylalaninethylester (5) in 42proz. Ausbeute erhalten (Reaktionsweg a im Formelschema VI). Da in Hinblick auf die weitere vielstufige Synthese eine Ausbeute dieser Größenordnung nicht ausreichend erschien, wurde eine Reaktion des Aminoesters mit Cyanacetylchlorid durchgeführt, die zu einer Ausbeute von 85 % führte (Reaktionsweg b im Formelschema VI).

Die Cyclisierung von 5 nach Bischler-Napieralski zum 1-Cyanomethylen-3-ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6) bereitete zunächst einige Schwierigkeiten. In Anlehnung an einige in Lit.⁵³⁾ genannte Vorschriften führten Cyclisierungsversuche mit P_2O_5 in siedendem Benzol, Toluol und p-Xylol zu keinem Ergebnis. Es wurde jeweils fast quantitativ nicht umgesetztes Amid 5 zurückgewonnen. Bei Versuchen mit $POCl_3$ in siedendem Benzol, Toluol, p-Xylol und in reinem $POCl_3$ als Lösungsmittel nach YONEDA⁴³⁾ war der Zersetzungsgrad der Ansätze so groß, daß kein Reaktionsprodukt isoliert werden konnte. Weitere Cyclisierungsversuche führten dann über die von SCHNEIDER und MENZEL⁵⁹⁾ erarbeitete Vorschrift (mit P_2O_5 in Methylenchlorid) in einer Ausbeute von 65 % zum gewünschten Isochinolin 6.

57) N.J.LEONHARD und J.H.BOYER, J.Am.Chem.Soc. 72,2980(1950)

58) A.I.MEYERS und J.C.SICAR, J.Org.Chem. 32,1250(1967)

59) W.SCHNEIDER und R.MENZEL, Arch.Pharm. 295,911(1962)

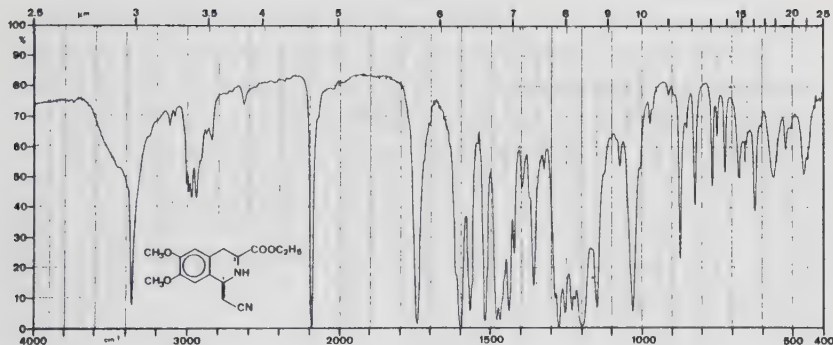


Abb. 1: IR-Spektrum von 6 (KBr)

Das IR-Spektrum von 6 (Abb. 1) zeigt die starke Absorption der Nitrilgruppe bei 2170/cm und die der C-C-Doppelbindung bei 1590/cm. Aus der relativen Intensität und der Lage der IR-Absorptionen dieser funktionellen Gruppen folgt, daß sie in Konjugation zueinander stehen⁶⁰⁾. Auch OPENSHAW und WHITTAKER⁶¹⁾ hatten bei der Cyclisierung zu einem in 3-Stellung unsubstituierten (aber sonst identischen) Tetrahydroisochinolin die exocyclische Lage der Doppelbindung festgestellt.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 6 (Abb. 2) erscheint die Ethylgruppe als Triplet (3H) bei $\delta = 1.20$ ppm und als Quartett (2H) bei $\delta = 4.23$ ppm. Für die Methoxygruppen des Aromaten wird bei $\delta = 3.87$ ppm ein scharfes Singulett (6H) und für die Aromatenprotonen werden 2 Singulets bei $\delta = 6.70$ und

60) K.NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy; Holden-Day, Inc., San Francisco und Nankodo Company Limited, Tokyo, 1962

61) H.T.OPENSHAW und N.WHITTAKER, J.Chem.Soc. 1961, 4939

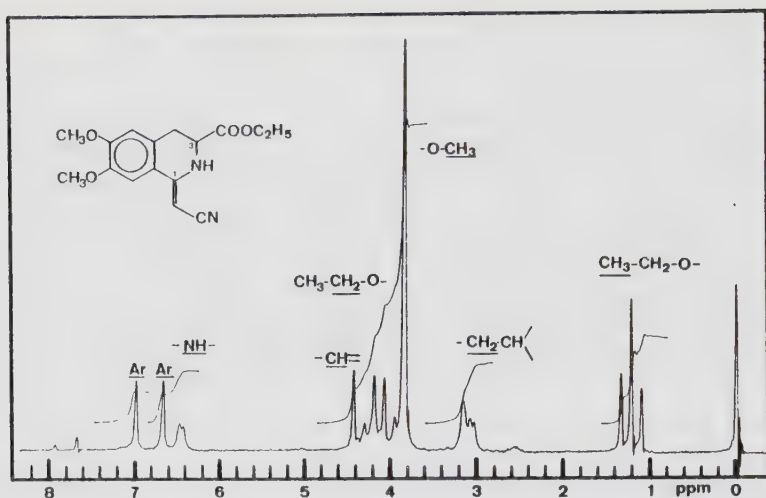


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum von **6** (CDCl₃/DMSO)

7.00 ppm registriert. Im olefinischen Bereich bei $\delta = 4,43$ ppm findet sich das Vinylproton der C-C-Doppelbindung. Das breite Signal bei $\delta = 3.20$ wird den Methylenprotonen und das Signal bei $\delta = 6.47$, das mit D₂O austauschbar ist, dem N-H-Proton des vinylogenen Amids zugeordnet.

Die Hydrierung der Doppelbindung zum 1-Cyanomethyl-3-ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7**) unter Erhalt der Nitrilgruppe gelang nicht. Bei der katalytischen Hydrierung mit verschiedenen Metallkatalysatoren wurde unter Versuchsbedingungen, die zur Absättigung der C-C-Doppelbindung führten, gleichzeitig auch immer die Nitrilgruppe zum primären Amin reduziert. Die Reaktion mit Natriumborhy-

drid, die bei verschiedenen Autoren⁶²⁻⁶⁴⁾ zum Erfolg führte, welche auch aktivierte C-C-Doppelbindungen ähnlicher Struktur vorliegen hatten (Konjugation zum Aromaten und zur Nitrilgruppe), ergab bei der vorliegenden Verbindung 6 kein positives Ergebnis. Wie aus IR-spektroskopischen Untersuchungen hervorging, führte ein sehr großer Überschuß von Natriumborhydrid lediglich zu einer partiellen Reduktion der Estercarbonylgruppe zum entsprechenden primären Alkohol. Der Syntheseweg 3.2.1. wurde deshalb mit Erreichen der Zwischenstufe 6 abgebrochen.

3.2.2. Planung einer neuen Synthese zum 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2)

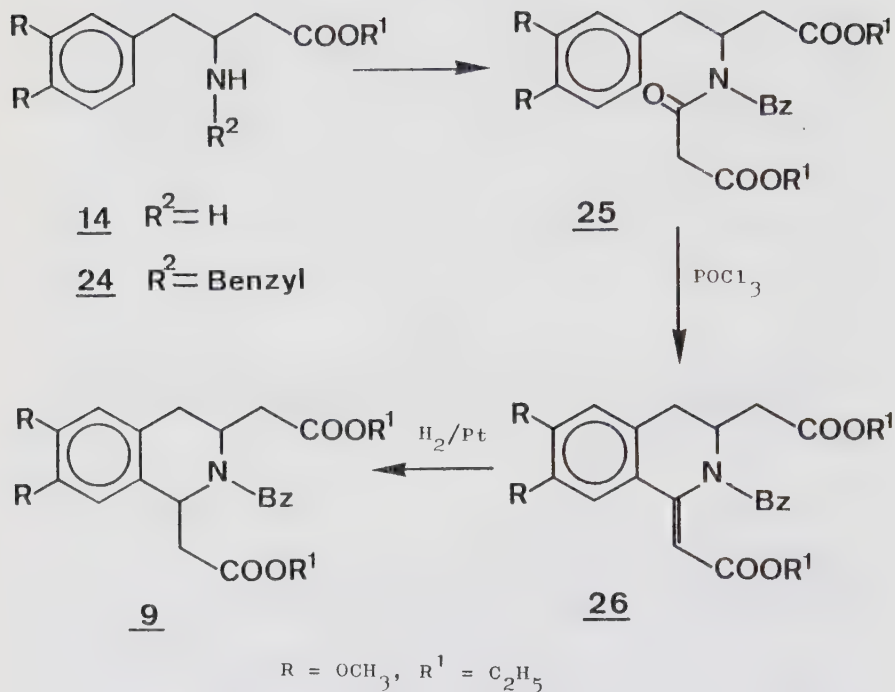
Auf Grund des Mißerfolges des in 3.2.1. beschriebenen Syntheseweges, wurde beschlossen, die in Position 3 beabsichtigte Kettenverlängerung an der Carboxylgruppe schon zu einem früheren Zeitpunkt durchzuführen, um dann, ausgehend von einem β -Aminoester, das Isochinolinderivat 2 zu erhalten, mit dem die Dieckmann-Cyclisierung versucht werden sollte. Im Formelschema VIII sind die Reaktionsfolgen für die Synthese des Isochinolins 2 zusammengefaßt.

62) E.WENKERT, K.G.DAVE, I.DAINIS und G.D.REYNOLDS, Austral. J.Chem. 23,73(1970)

63) J.A.MERCHINO und C.H.BOND, J.Org.Chem. 28,3129(1963)

64) T.KAMETANI, M.KAJIWARA und K.FUKUMOTO, Chem.Ind.(Lond.) 24,1165(1973)

Formelschema VIII:



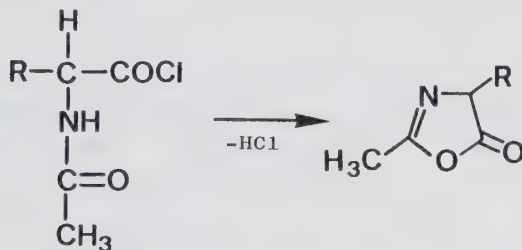
3.2.2.1. Darstellung des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-aminobuttersäureethylester (14)

Für die Synthese von β -Aminosäuren bzw. deren Estern werden in der Literatur^{54,65)} eine große Zahl von Darstellungsmethoden beschrieben, von denen für das vorliegende Problem

65) L.BIRKOFER, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.11/2, S.493ff.; Georg Thieme Verlag 1973

zunächst die Methode von BALENOVIC^{66,67)} versucht wurde. Der Autor verwendete dabei die von ARNDT und EISTERT⁶⁸⁻⁷⁰⁾ erarbeitete Vorschrift zur Darstellung homologer Carbonsäuren auch für die Kettenverlängerung einer α -Aminosäure zur β -Aminosäure. Als Ausgangsverbindung dieser Reaktion dient eine N-geschützte α -Aminosäure. Für das vorliegende Problem wurde die Einführung des von BALENOVIC^{66,67)} verwendeten Phthaloylrestes als Schutzgruppe verworfen, da das schon in 3.2.1.1. beschriebene N-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-alanin (2) in größeren Mengen zur Verfügung stand. Die Reaktionsfolge zu 14 zeigt das Formelschema IX.

Bei der Wahl des Acetylrestes als N-Schutzgruppe war allerdings von vornherein klar, daß der Phthaloylrest normalerweise günstiger gewesen wäre, da sich bekanntlich aus den Säurehalogeniden acylgeschützter α -Aminosäuren leicht die entsprechenden Azlactone bilden können.



66) K. BALENOVIC und D. FLEŠ, J. Org. Chem. 17, 347 (1952)

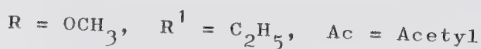
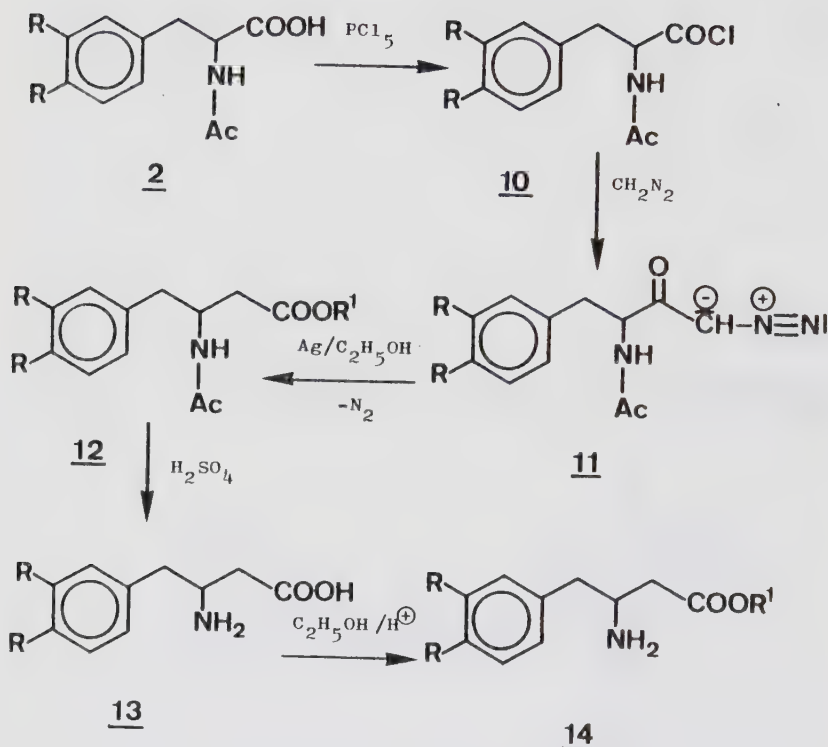
67) K. BALENOVIC, N. BREGANT, D. CERAR und M. TKALCIC, J. Org. Chem. 16, 1308 (1951)

68) F. ARNDT, B. EISTERT und W. PARTALE, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 1364 (1927)

69) F. ARNDT und J. AMENDE, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1122 (1928)

70) B. EISTERT, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1949 (1928)

Formelschema IX:



Um diese unerwünschte Nebenreaktion teilweise oder gar ganz zu verhindern, wurde das N-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-alanin (2) auf eine besonders schonende Weise mit Phosphor-pentachlorid in Chloroform bei 0°C zum Säurehalogenid 10 umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des gebildeten Phosphoroxychlorids im Vakuum wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Eine IR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts erschien wenig sinnvoll, da

sowohl das Säurehalogenid als auch das Azlacton, das als β - γ -ungesättigtes Lacton aufzufassen ist, eine starke Absorption bei 1800/cm zeigen.

Nach der Umsetzung des Säurehalogenids mit einer nach Lit.⁷¹⁾ hergestellten etherischen Diazomethanolösung zu 11 wurde überschüssiges CH_2N_2 mit Essigsäure zerstört. Das IR-Spektrum von 11 zeigt bei 2100/cm eine starke Absorption der Diazoketongruppe. Wegen seiner großen Instabilität wurde auch diese Verbindung als Rohprodukt weiterverarbeitet. Dabei wurde nach ARNDT und EISTERT⁷²⁾ mit kolloidalem Silber als Katalysator in wasserfreiem Ethanol der 3-Acet-amido-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-buttersäureethylester (12) erhalten. Nach Hydrolyse des Esters und Amids mit Schwefelsäure zur β -Aminosäure 13 führte die Veresterung mit H_2SO_4 /Ethanol zum 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-aminobuttersäureethylester (14), der als Hydroperchlorat kristallin erhalten wurde. Über die fünf durchgeführten Reaktionsschritte betrug die Ausbeute von 14 nur 15 %. Da bei erneuten Versuchen eine Ausbeuteerhöhung nicht realisiert werden konnte, und weil in Anbetracht des weiteren langwierigen Syntheseweges eine Ausbeute dieser Größenordnung nicht akzeptabel erschien, wurde dieser an sich gangbare Weg fallengelassen, um auf andere Art und Weise zum gewünschten β -Aminoester 14 in günstigeren Mengen zu gelangen.

Von den in ^{54,65)} genannten Darstellungsmethoden für β -Aminosäuren bzw. deren Ester kommen als weitere Ausgangsprodukte unter anderem β -Ketoester in Betracht. Dabei werden zuerst stickstoffhaltige Gruppen eingeführt, die sich dann zur Aminogruppe reduzieren lassen.

FISCHER⁷³⁾ z.B. reduzierte das Phenylhydrazon des Acetessig-

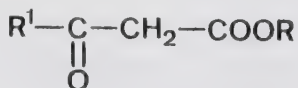
71) F.ARNDT, Org.Synth.Coll.Vol.2, 165(1943)

72) F.ARNDT und B.EISTERT, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 68, 204(1935);
69, 1805(1936)

73) E.FISCHER und R.GROH, Liebigs Ann.Chem. 383, 363(1911)

esters zur β -Aminobuttersäure; andere Autoren^{74,75)} gingen von dem Oxim des β -Ketocarbonsäureesters aus, um nach der Reduktion den entsprechenden β -Aminoester zu erhalten. Falls es mit diesen genannten Methoden nicht möglich sein sollte, den gewünschten 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-aminobuttersäure-ethylester (14) zu erhalten, würde sich außerdem noch die Reduktion des β -Ketoesters zum β -Hydroxyester anbieten, aus dem nach Austausch der Hydroxylgruppe gegen Halogen und Substitution des Halogens durch die NH_2 -Gruppe die Verbindung 14 dargestellt werden könnte.

Um Synthesen der vorgenannten Reaktionstypen durchführen zu können, war es zunächst erforderlich, den für diese Umsetzungen benötigten 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-acetessigester (17) darzustellen. In der Literatur wurde dieser β -Ketoester bisher nur ein einziges Mal beschrieben⁷⁶⁾. Da es nicht möglich war, eine Arbeitsvorschrift aus dieser Veröffentlichung zu erhalten, wurde ein eigener Syntheseweg erarbeitet. Als Quelle für die Synthese von β -Ketoestern des allgemeinen Typs



schien die von BRESLOW⁷⁷⁾ beschriebene Darstellung geeignet zu sein.

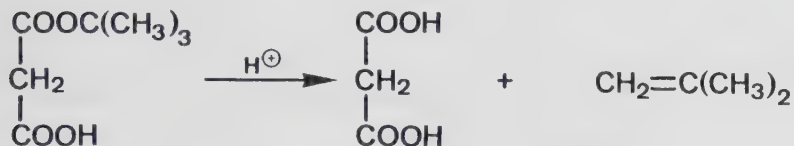
74) A.ANZIEGIN und W.GULEWITSCH, Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chem. 158,32(1926)

75) A.P.TERENTEV und N.I.GUSAR, Zhurnal Obshehei Khimiii 35,125(1965) Engl.Transl.

76) T.TAKANO, Yakugaku Zasshi 79,1449(1959); Chem.Abstr. 54,6630d(1960)

77) D.S.BRESLOW, E.BAUMGARTEN und CH.R.HAUSER, J.Am.Chem.Soc. 66,1286(1944)

Die von dem Autor beschriebene Methode eignet sich für die Synthese von β -Ketoestern mit den verschiedensten Resten R^1 und führt praktisch immer zu hohen Ausbeuten. BRESLOW und Mitarb. machten sich die Beobachtung zu Nutze, daß im Gegensatz zu Malonsäuremonoethylester, der beim Erhitzen decarboxyliert, sich der Malonsäuremono-tert.-butylester unter Säurekatalyse in Malonsäure und Isobuten spaltet⁷⁸⁾.

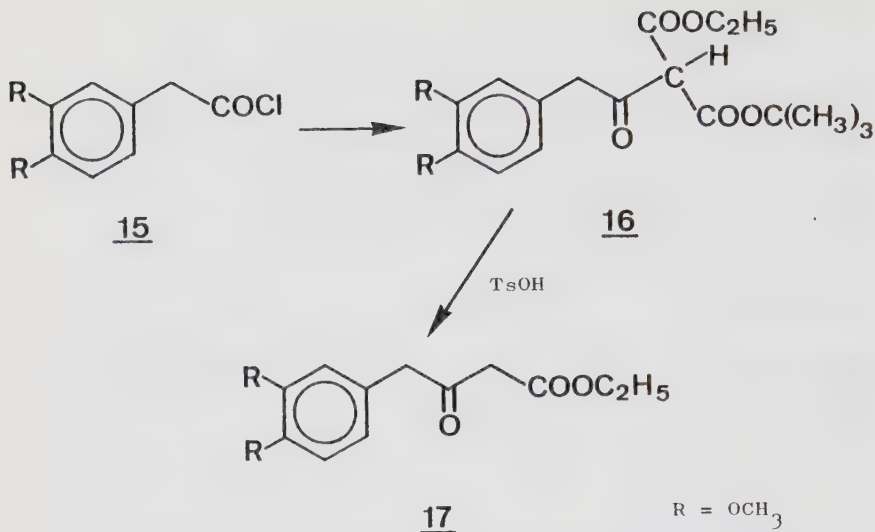


Sie synthetisierten daher acylierte Malonsäureethyl-tert.-butylester, die unter Säurekatalyse zunächst unter Isobutenabspaltung die entsprechenden substituierten Malonsäuremonoethylester bildeten, die dann zu β -Ketoestern decarboxylierten.

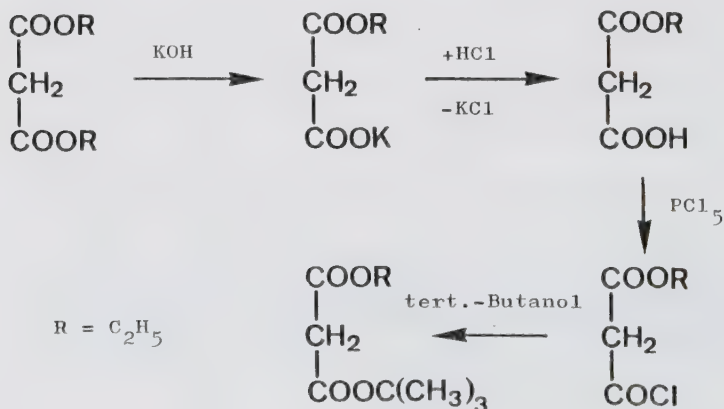
Die Synthese des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-acetessigesters (17) erfolgte analog.

Aus 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäure wurde mit PCl_5 in Benzol das Säurechlorid 15 dargestellt. Wegen der hohen Reaktivität der Verbindung wurde auf eine destillative Reinigung verzichtet und das Rohprodukt in etherischer Magnesiumethylatlösung mit Malonsäureethyl-tert.-butylester zum acylierten Ethyl-tert.-butylester 16 umgesetzt.

78) E.BAUMGARTEN und CH.R.HAUSER, J.Am.Chem.Soc. 66,1037(1944)



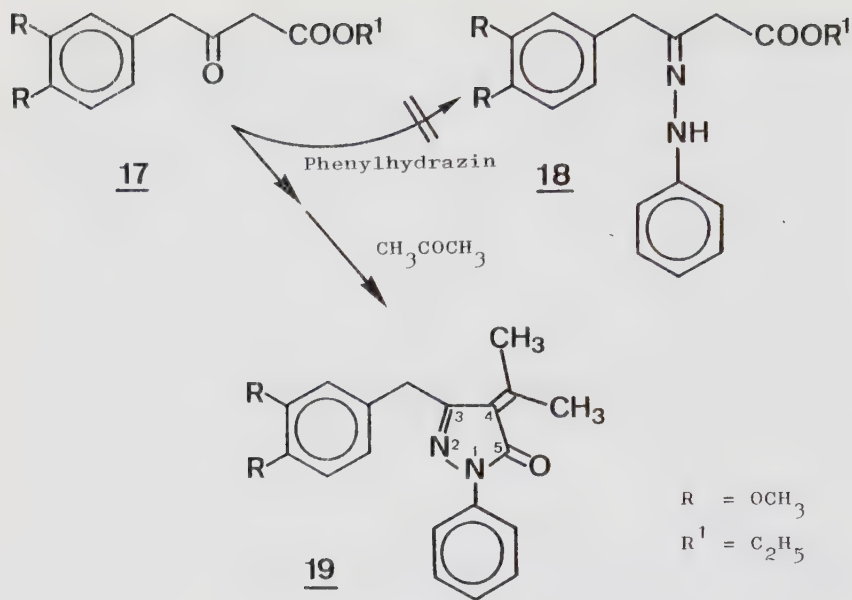
Da der im Handel angebotene Malonsäureethyl-tert.-butylester extrem teuer war, wurde versucht, ihn nach der von BRESLOW⁷⁷⁾ beschriebenen Vorschrift selbst herzustellen. Bei dieser Gelegenheit stellte sich heraus, daß die gegebene Darstellungsmethode noch in einigen Punkten verbesserbar war.



Malonsäurediethylester wurde in ethanolischer Lösung mit einer molaren Menge KOH zum Kaliumsalz des Malonsäuremonoethyl-esters verseift. Bei der Aufarbeitung wurde im Gegensatz zu ⁷⁷⁾ auf eine Abtrennung des als Nebenprodukt mitentstandenen Di-Kaliumsalzes verzichtet, da das Monokaliumsalz selbst in einer beheizten Fritte sehr leicht auskristallisierte und somit das Di-Kaliumsalz nicht bzw. nur sehr schlecht abzutrennen war. Die nur leichte Trübung der heißen ethanolischen Lösung ließ auch darauf schließen, daß nur eine geringe Menge des Nebenprodukts entstanden war. Nach dem Ausschütteln der freien Säure wurde mit PCl_5 (Lit.⁷⁷⁾: Phthalylchlorid) das Malonsäureethylesterchlorid dargestellt und mit tert.-Butanol zum Malonsäureethyl-tert.-butylester verestert. Über alle Schritte betrug die Ausbeute 65 % (Lit.⁷⁷⁾: 48-55 %).

Die Darstellung des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-acetessigsäureethylesters (17) gelang dann durch 24 stdg. Erhitzen in siedendem Benzol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Die von BRESLOW, BAUMGARTEN und HAUSER⁷⁷⁾ genannte Reaktionszeit von 1,5 h reichte nicht aus, da zu diesem Zeitpunkt noch eine heftige Gasentwicklung von Isobuten und CO_2 beobachtet werden konnte. In methanolischer Lösung zeigt diese Verbindung eine Rotfärbung mit Eisen(III)-chlorid, eine Farbreaktion, die auf den Eisen(III)-Enolat-Innenkomplex der Enol-Form des β -Ketoesters 17 zurückzuführen ist. Die destillative Reinigung von 17 führte unter starker Verharzung des Rückstands nur zu einer schlechten Ausbeute von 10 % (Kp._{0,5} 170°C). Auch ein Arbeiten unter Stickstoff als Schutzgas bei der Destillation führte zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Wie eine gaschromatographische Untersuchung zeigte, enthielt das Rohprodukt von 17 aber ca. 69 % des β -Ketoesters. Bei späteren Umsetzungen, nach dem Gelingen des Synthesewegs zu 14, wurde deshalb mit dem Rohprodukt weitergearbeitet.

Für die Darstellung des β -Aminoesters 14 wurde zunächst der von FISCHER⁷³⁾ beschriebene Weg über das Phenylhydrazon eines β -Ketoesters versucht.

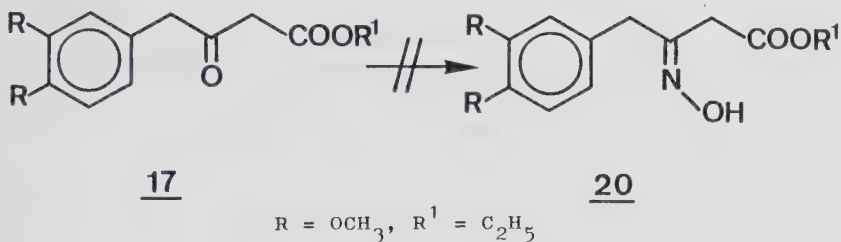


Die in ethanolischer Lösung bei 0°C durchgeführte Reaktion von Phenylhydrazin mit dem β -Ketoester **17** führte aber wider Erwarten nicht zum Phenylhydrazon **18** sondern zum 3-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-4-isopropyliden-5-oxo-1-phenylpyrazolin (**19**). Bei diesem Reaktionsschritt mußte natürlich ein eventueller Ringschluß zu einem Pyrazolinderivat einkalkuliert werden; da es aber in einem Vorversuch, als der gewünschte β -Ketoester **17** noch nicht zur Verfügung stand, gelungen war, 4-Phenylacetessigester zum entsprechenden Phenylhydrazon umzusetzen, war dieses Ergebnis trotzdem überraschend. Die in Stellung 4 des Pyrazolin-Gerüstes erfolgte Einführung des Isopropyliden-Restes nach Lit.^{79,80} wurde deswegen durchgeführt, weil es nicht gelang, das in 4-Stellung unsubstituierte Pyrazolin-Derivat kristallin zu erhalten.

79) R.M.ANKER und A.H.COOK, J.Chem.Soc. 1944,489

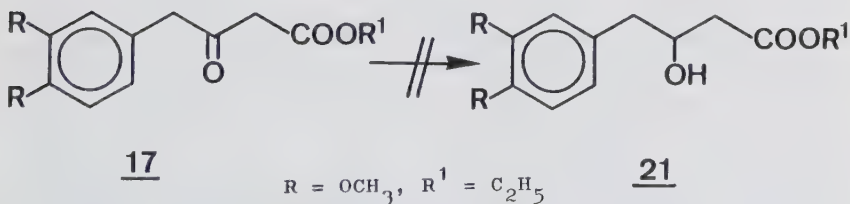
80) F.D.CHATTAWAY, CH.RICHARD und N.STROUTS, J.Chem.Soc. 1924,2423

Nachdem sich auch dieser Syntheseweg als nicht gangbar erwiesen hatte, sollte nun die von ANZIEGIN und TERENCEV^{74,75)} erfolgreich bearbeitete Methode der Bildung des β -Ketoester-oxims untersucht werden.



Es gelang nach diesen Vorschriften aber nicht das gewünschte Oxim 20 zu erhalten. Auch weitere Umsetzungen mit Hydroxylaminhydrochlorid und verschiedenen Basen wie Natriumhydroxid, Natriumkarbonat und Natriumhydrogenkarbonat nach Lit.⁸¹⁾ führten zu keinem Ergebnis.

Eine andere Alternative, die auf S.32 genannte Reduktion von 17 zum β -Hydroxyester 21

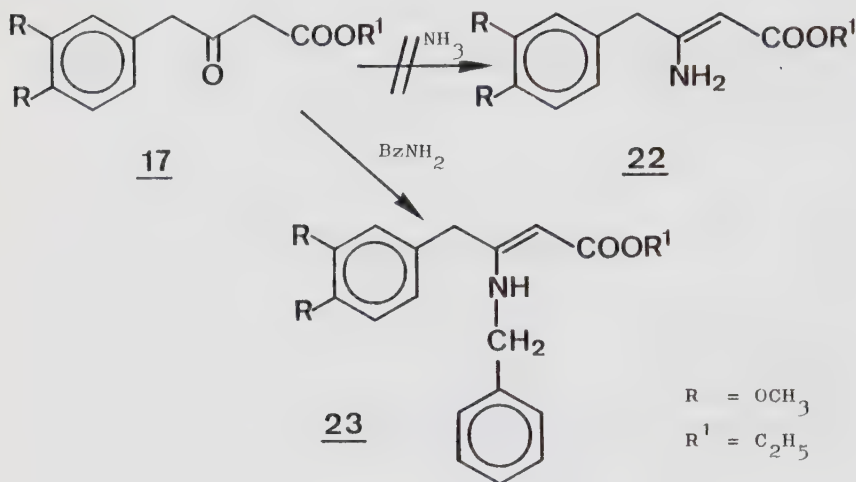


und weitere Umsetzungen über das Halogenid zum β -Aminoester, scheiterte schon beim ersten Reaktionsschritt.

Auf Grund der Mißerfolge bei den nach^{54,65)} durchgeführten Syntheseversuchen wurde ein völlig neuer Reaktionsweg zu 14

81) O.BAYER, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd.VII/1, S.471ff.; Georg Thieme Verlag 1954

untersucht, der, ausgehend von einem β -Enaminoester des β -Ketoesters 17, durch katalytische Hydrierung der konjugierten Doppelbindung zum Ziel führen sollte.



Zuerst wurde eine direkte Kondensation des β -Ketoesters 17 zum Enaminoester 22 mit Ammoniak analog PRELOG⁸²⁾ durchgeführt, die aber ebenso wie weitere Kondensationsversuche unter variierten Versuchsbedingungen⁸³⁾ zu keinem Ergebnis führten.

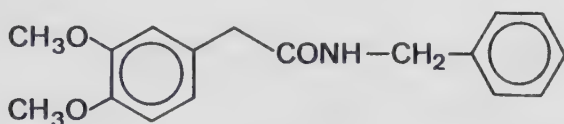
Die Reaktion des β -Ketoesters mit Benzylamin führte dagegen zu dem gut isolierbaren 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-benzylamino-crotonsäureethylester (23). Für die Umsetzung zu 23 wurden äquimolare Mengen 17 und Benzylamin gemischt, das sich unter großer Wärmetönung abscheidende Wasser abdestilliert und der verbleibende Kristallbrei aus Ethanol umkristalli-

82) V. PRELOG und S. SZPILFOGEL, *Helv. Chim. Acta* 28, 1684 (1945)

83) J. SZMUSZKOVICZ, *Adv. Org. Chem.* 4, 1-113 (1963)

siert. Die Ausbeute betrug bei Verwendung des rohen β -Keto-esters 65 %.

Aus der Mutterlauge wurde noch eine kristalline Substanz isoliert, die als 3,4-Dimethoxyphenyllessigsäurebenzylamid



identifiziert wurde. Offensichtlich entsteht bei der Darstellung des β -Ketoesters 17 auf der Stufe 15 zu 16 (s.S. 33) 3,4-Dimethoxyphenyllessigsäureethylester, der durch Benzylamin zu dem Benzylamid aminolysiert wird.

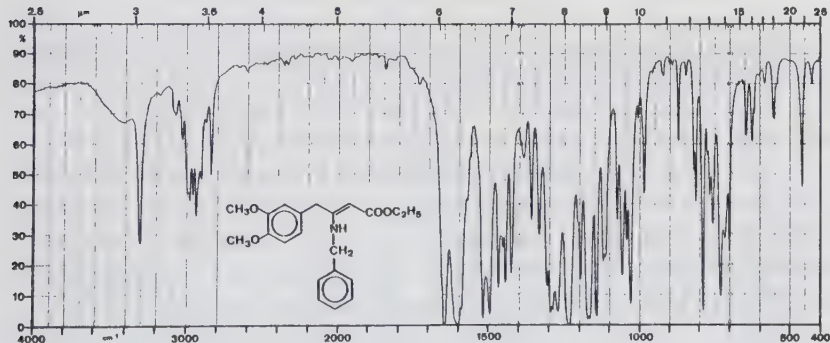
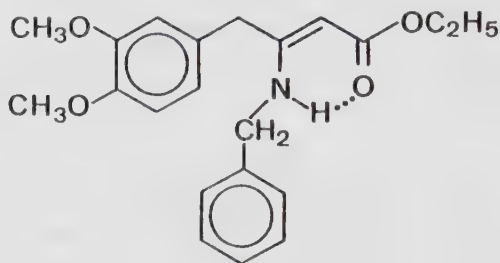


Abb. 3: IR-Spektrum von 23 (KBr)

Das IR-Spektrum von 23 (Abb. 3) zeigt bei 1600/cm eine starke Absorption der C-C-Doppelbindung und bei 1650/cm die Absorption der α,β -ungesättigten Estercarbonylgruppe. Die hier beobachtete Verschiebung der normalerweise bei 1720-1680/cm

auftretenden Valenzschwingungsbande α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen in den längerwelligen Teil des Spektrums wird wahrscheinlich durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke, ähnlich wie bei enolisierten β -Diketonen oder z.B. bei Acetessigester, verursacht⁸⁴⁾.



23

Diese Vermutung konnte durch die Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums von 23 erhärtet werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 4 und 5) des Enaminoesters 23 wird für das Resonanzsignal der Benzylmethylenprotonen ein Dublett (2H) bei $\delta = 4.33$ ppm beobachtet. Offensichtlich ist der Austausch des NH-Protons in CDCl_3 durch die Bindung in der erwähnten Wasserstoffbrücke so stark verlangsamt, daß die Kopplung zwischen den Methylenprotonen und dem NH-Proton ersichtlich wird, ein Vorgang, der bei der Verwendung von $[\text{D}_6]-\text{DMSO}$ als Lösungsmittel häufig beobachtet werden kann⁸⁵⁾.

Wird das NH-Proton, dessen eigenes Resonanzsignal bei $\delta = 9.00$ ppm registriert wird, mit D_2O gegen Deuterium ausgetauscht, verschwindet das Dublett und es resultiert ein Singulett (2H) bei 4.33 ppm.

84) H. VOLKMANN, Handbuch der Infrarot-Spektroskopie, S.357ff., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

85) H. GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S.57 und S.286, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973

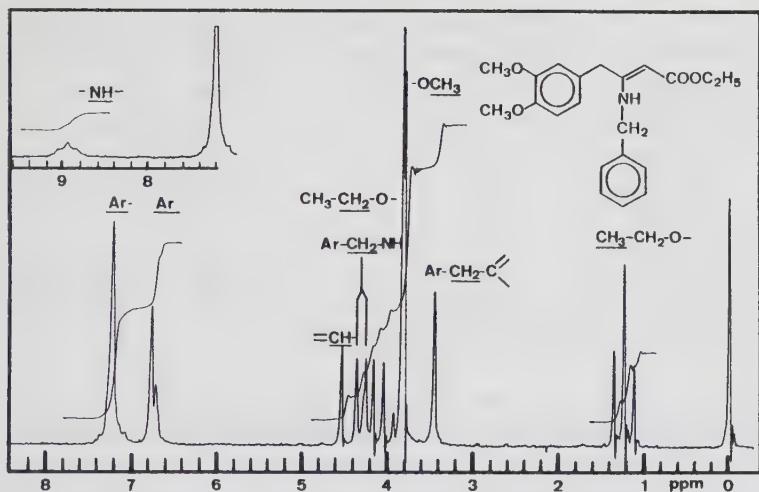


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 23 (CDCl_3)

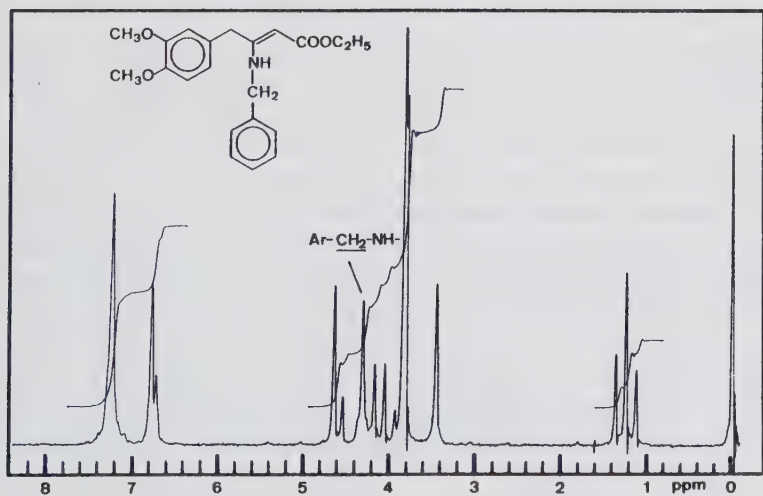


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 23 ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$)

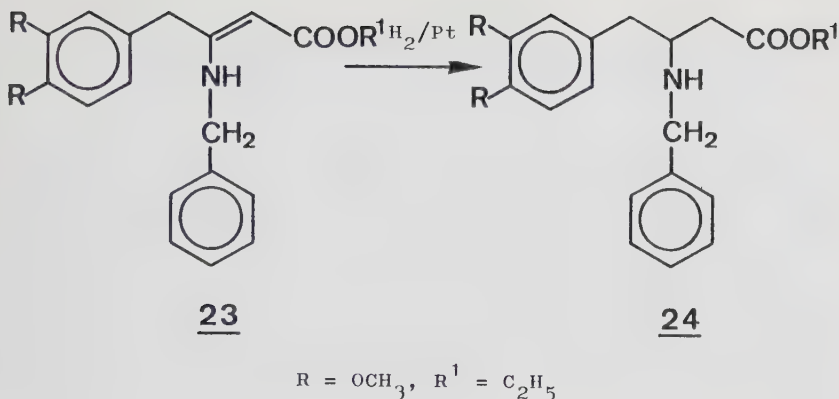
Die Darstellung des β -Aminoesters 14 gelang dann durch katalytische Hydrierung der C-C-Doppelbindung unter gleichzeitiger Hydrogenolyse der Benzylgruppe mit Raney-Ni als Katalysator. Die Spektren und das Hydroperchlorat dieser Verbindung zeigten die Identität mit dem auf S.31 beschriebenen β -Aminoester 14 an.

3.2.2.2. Darstellung des 4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-benzylamino-buttersäureethylesters (24)

Auf Grund des in der Literatur gegebenen Hinweises⁸⁶⁾, daß bei Dieckmann-Cyclisierungen zu 4-Piperidonen mit sekundärer Aminogruppe erheblich schlechtere Ausbeuten zu erwarten sind als bei Cyclisierungen zu 4-Piperidonen mit tertiärer Aminogruppe, war zunächst geplant, den β -Aminoester 14 analog YONEDA⁴³⁾ (s. Formelschema V, S.18) mit Benzaldehyd zur Schiff'schen Base umzusetzen und dann die Doppelbindung mit Natriumborhydrid zum N-Benzylester 24 zu hydrieren. Der Benzylrest schien in Hinblick auf den weiteren Syntheseweg besonders geeignet, da er sich im allgemeinen ohne Schwierigkeiten wieder entfernen läßt. Da durch die geänderten Syntheseführung zu 14 als Zwischenstufe der Benzylenaminoester 23 zur Verfügung stand, wurde die selektive Hydrierung der konjugierten C-C-Doppelbindung dieser Verbindung durchgeführt.

Die Reaktion gelang in Essigsäureethylester mit Platin als Katalysator bei Normaldruck in Ausbeuten von 85-90 %.

86) H.S.MOSHER, Heterocyclic Compounds, Vol.I, S.617(1959)
John Wiley u.Sons, Inc., New York u.London



Aus der etherischen Lösung des so gewonnenen Benzylaminoesters 24 kristallisierte noch eine geringe Menge des schon erwähnten Nebenproduktes 3,4-Dimethoxyphenylessigsäurebenzylamid aus, das beim Umkristallisieren von 23 offensichtlich nie ganz abgetrennt werden konnte.

3.2.2.3. Darstellung von N-Benzyl-N-[2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-1-ethoxycarbonylmethyl-ethyl]malonsäureethylesteramid (25)

Zur Darstellung des Amids 25 aus dem Benzylaminoester 24 wurde zunächst eine Kondensation mit Malonsäurediethylester analog^{57,58)} versucht, die aber ebenso wie die Darstellung des Amids 5 (s.S.24) nur zu sehr schlechten Ausbeuten von 20-25 % führte. Da eine Ausbeute dieser Größenordnung aus schon geschilderten Gründen nicht ausreichend schien, wurde eine Umsetzung von 24 mit dem schon auf S.35 beschriebenen Malonsäureethylesterchlorid durchgeführt, die dann zu besseren Ergebnissen führte (Ausbeute: 68-74 %).

3.2.2.4. Darstellung von 1-Ethoxycarbonylmethylen-2-benzyl-3-ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26)

Bei dem Versuch, das Amid 25 nach Bischler-Napieralski zum Tetrahydroisochinolin 26 zu cyclisieren, traten wiederum die schon in 3.2.1.2. (s.S.24) beschriebenen Schwierigkeiten auf. Da eine Reaktion analog der Vorschrift, die bei der Synthese von 6 zum Erfolg führte, nicht gelang, wurden in Anlehnung an einige in Lit.⁵³⁾ genannte Varianten weitere Cyclisierungsversuche durchgeführt, die aber alle nicht zum Erfolg führten. Erst durch Umsetzung mit POCl_3 in Chloroform konnte das Tetrahydroisochinolin 26 erhalten werden. Umfangreiche Untersuchungen unter verschiedensten Reaktionsbedingungen und eine Optimierung bei der Aufarbeitung des Rohproduktes führten zu einer Ausbeute von 70-75 %.

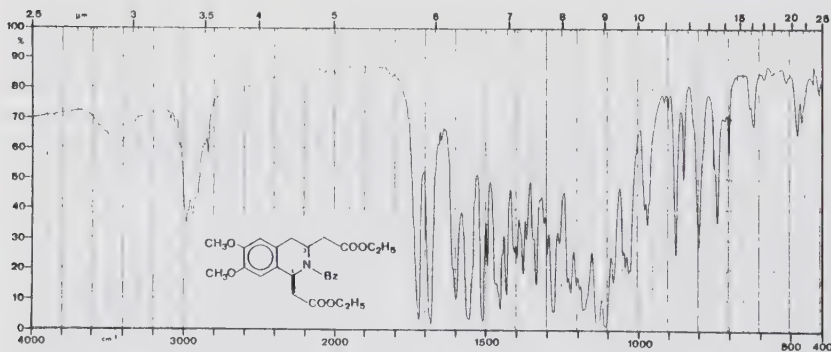


Abb.6: IR-Spektrum von 26 (KBr)

Das IR-Spektrum von 26 (Abb.6) zeigt eine starke Absorption der α,β -ungesättigten Estercarbonylgruppe bei 1680/cm und der Ethoxycarbonylmethylgruppe bei 1720/cm. Die starke Bande bei 1600/cm wird der konjugierten C-C-Doppelbindung zugeordnet.

3.2.2.5. Darstellung von 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-9) und (trans-9)

Die Hydrierung der C-C-Doppelbindung von 26 wurde zunächst unter Verwendung von Pt/Kohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck versucht. Für diese Reaktion wurde die in Essigsäureethylester gelöste Substanz ohne Säurezusatz eingesetzt, obwohl bekannt war, daß freie aliphatische oder aromatische Amine häufig als Katalysatorgifte wirken⁸⁷⁾. Da andererseits die C-C-Doppelbindung stark aktiviert war und auch andere Beispiele bekannt sind, bei denen sich freie Basen ohne Schwierigkeiten hydrieren lassen^{88,89)}, wurde auf eine Säurezugabe verzichtet. Die sehr schnelle Wasserstoffaufnahme bei der Hydrierung bestätigte dann die Richtigkeit dieser Überlegungen.

Das erhaltene Rohprodukt fiel kristallin an und wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ein sehr großes Schmelzpunktintervall der Verbindung ließ darauf schließen, daß bei dieser Reaktion ein Gemisch der beiden Diastereomeren cis-9 und trans-9 entstanden war, von denen, wie schon unter 3.1. (s.S. 17ff.) angeführt wurde, nur die Substanz mit der Konfiguration 1R, 3R (bzw. 1S, 3S) cis-9 für die Dieckmann-Cyclisierung geeignet war. Da es zunächst nicht gelang, durch chromatographische Methoden oder durch fraktionierte Kristallisation eine Trennung der Diastereomeren durchzuführen, wurde das Gemisch von cis-9 und trans-9 zur nächsten Reaktion eingesetzt.

87) M.FREIFELDER, Practical Catalytic Hydrogenation, S.39ff., Wiley-Interscience, New York, London, Sidney u.Toronto 1971

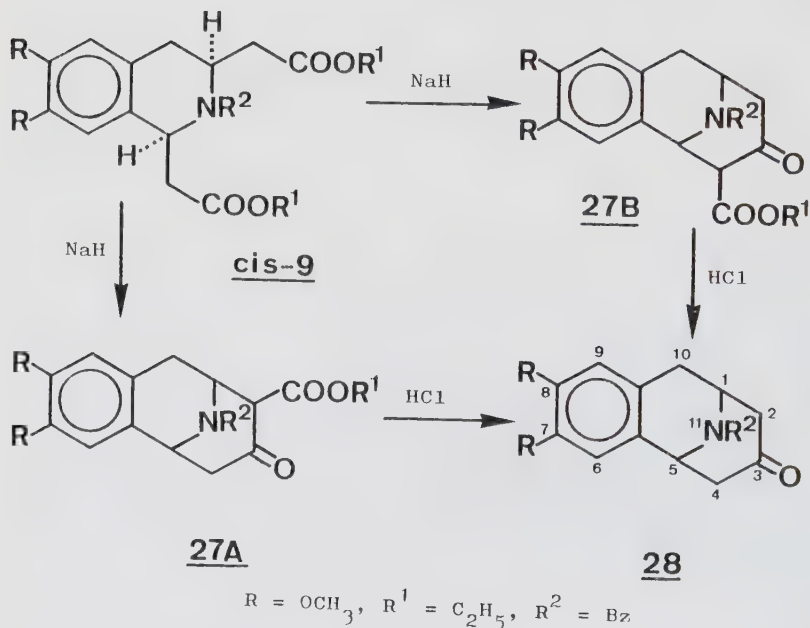
88) M.FREIFELDER und G.R.STONE, J.Am.Chem.Soc. 80,5270(1958)

89) G.MODJESCH, Dissertation, Freiburg 1973

3.3. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[*f*]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (28)

Den Syntheseverlauf zu 28, ein Weg, der wegen der identischen Seitenketten in Position 1 und 3 des Tetrahydroisochinolingerüsts von cis-9 über zwei strukturisomere β -Ketoester führen mußte, zeigt das Formelschema X.

Formelschema X:



3.3.1. Darstellung der β -Ketoester 2-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (27A) und 4-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (27B)

Für die Dieckmann-Cyclisierung des Dicarbonsäureesters cis-9 zu den strukturisomeren β -Ketoestern 27A und 27B wurde zunächst die von YONEDA⁴³⁾ beschriebene Variante versucht, bei welcher der Ringschluß in wasserfreiem Toluol mit Natriumhydrid als Base durchgeführt wurde. Das Rohprodukt, das nach dieser Vorschrift erhalten wurde, zeigte in Methanol einen rotvioletten FeCl_3 -Test, ein Beweis dafür, daß β -Ketoester entstanden waren. Versuche, die beiden Verbindungen 27A und 27B z.B. durch chromatographische Methoden oder durch fraktionierte Kristallisation zu trennen, wurden nicht durchgeführt, weil bei der Hydrolyse und Decarboxylierung der β -Ketoester ein und dasselbe Aminoketon 28 zu erwarten war.

3.3.2. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (28)

Da cyclische β -Ketocarbonsäuren sehr leicht zu den entsprechenden Ketonen decarboxylieren⁹⁰⁾, wurde das Gemisch der β -Ketoester 27A und 27B mit 17proz. Salzsäure hydrolysiert und bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert (Schm. 193°C , Zers.). Die Ausbeute an 28·HCl betrug 11 % berechnet auf das Diastereomerengemisch cis-9 und trans-9. Da für die nächsten Reaktionsschritte eine größere Menge des Aminoketons 28 zur Verfügung stehen mußte, wurden zunächst

90) L. RUZICKA und V. FOURNASIR, Helv. Chim. Acta 3, 806 (1920)

Versuche angestellt, durch variierte Reaktionsbedingungen zu einer höheren Ausbeute zu gelangen.

Bei Cyclisierungsversuchen von cis-9 und trans-9 mit Natriumethylat in Ethanol konnte kein Ringschlußprodukt isoliert werden, dagegen führte ein Reaktionsverlauf mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran zu Ausbeuten von 15-18 % des Amino-ketonhydrochlorids 28·HCl. Optimierungsversuche mit verschiedenen Lösungsmitteln ließen aber keine weiteren Verbesserungen erkennen.

Die Ursachen der schlechten Ausbeute konnten sowohl im prozentualen Anteil des Enantiomerenpaares cis-9 (1R, 3S; 1S, 3R), am Gemisch der Diastereomeren als auch durch ein Auftreten von intermolekularen Esterkondensationen begründet sein. Deshalb sollte doch noch versucht werden, das prozentuale Verhältnis der Diastereomeren cis-9 und trans-9 zu bestimmen, und wenn möglich, sollten die Verbindungen als Reinsubstanzen erhalten werden, um dann mit dem Enantiomerenpaar cis-9 bei der Dieckmann-Cyclisierung zu einer relativ höheren Ausbeute zu gelangen.

3.3.3. Trennung der beiden Diastereomeren 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-9) und (trans-9)

Bei dem Versuch, den Benzylrest des Tetrahydroisochinolins 9 (cis und trans) durch den p-Toluolsulfonylrest zu ersetzen, einer Reaktion, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde (s. Abschnitt 3.5.), gelang es, die Diastereomeren dieser Verbindung durch fraktionierte Kristallisation zu trennen (s. S. 84). Da aber die Hydrolyse von Sulfonamiden nur durch

Einsatz von konzentrierten Mineralsäuren^{91,92,93)} oder reduktive Spaltung mit LiAlH_4 ⁹⁴⁾ durchgeführt werden kann, war es wegen der weiteren Substituenten des N-Tosyltetrahydroisochinolinderivats nicht möglich, durch Detosylierung dieser Diastereomeren zu den entsprechenden N-Benzylverbindungen zu gelangen. Deshalb wurde versucht, die Diastereomeren über die N-Benzoxycarbonylverbindung zu trennen, um dann den hydrogenolytisch leicht abspaltbaren Benzoxycarbonylrest gegen die Benzylgruppe auszutauschen. Den geplanten Reaktionsverlauf der Diastereomerentrennung zeigt das Formelschema XI.

3.3.3.1. Darstellung von 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-30) und (trans-30)

Hydrogenolysen von N-Benzylaminen erfolgen im allgemeinen unter schonenden Bedingungen mit Palladium als Katalysator bei Normaldruck oder mit Raney-Nickel bei erhöhten Temperaturen und erhöhtem Druck⁹⁵⁾.

Die Debenzylierung des Gemisches von cis-9 und trans-9 gelang ohne Schwierigkeiten in Eisessig mit Palladium/Kohle als Katalysator. Als Rohprodukt der freien Basen cis-29 und trans-29 wurde ein klares, hochviskoses Öl erhalten, das direkt zur nächsten Reaktion eingesetzt wurde.

91) R.S.SCHREIBER und R.L.SHRINER, J.Am.Chem.Soc. 56, 1618 (1934)

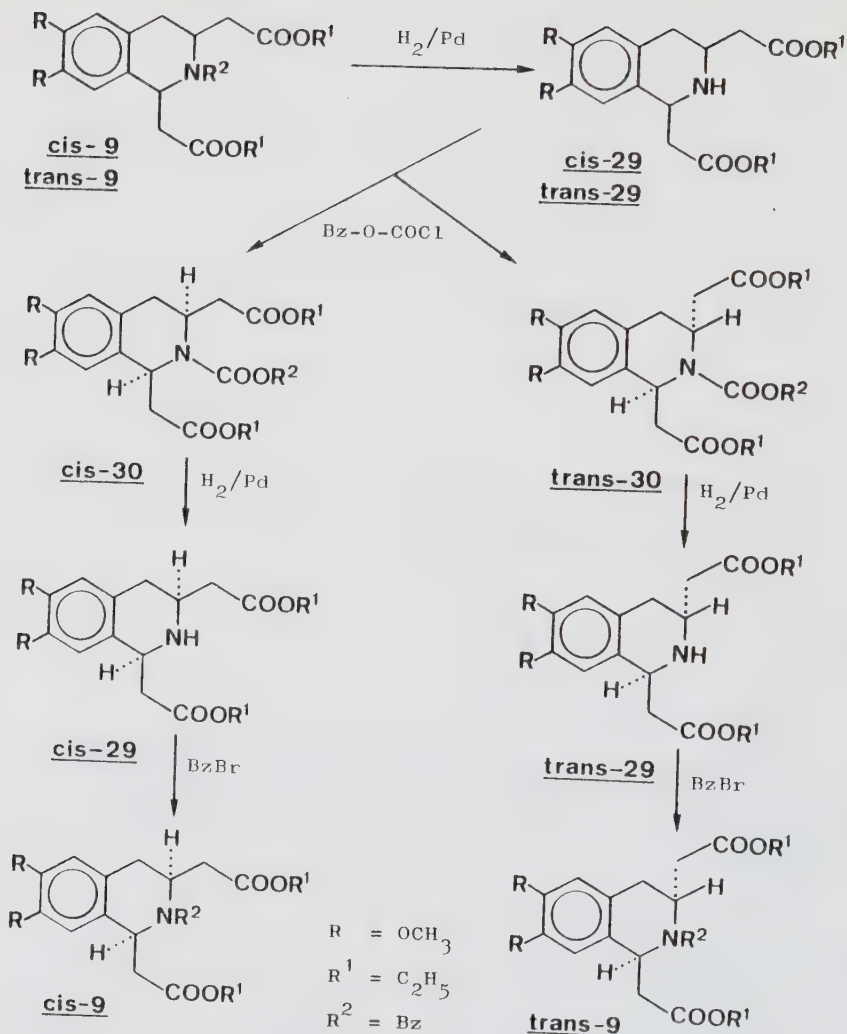
92) C.S.MARVEL, M.D.HELFRICK und J.P.BELSLEY, J.Am.Chem.Soc. 51, 1272 (1929)

93) G.CIGNARELLA, G.G.GALLO und E.TESTA, J.Am.Chem.Soc. 83, 4999 (1961)

94) L.FIELD und F.A.GRUNWALD, J.Org.Chem. 16, 952 (1951)

95) F.ZYMALKOWSKI, Katalytische Hydrierungen, S.139ff., F.Enke Verlag, Stuttgart 1965

Formelschema XI:



Für die Umsetzung der sekundären Aminogruppe mit Chlorameisensäurebenzylester wurde nach der Methode von GREENSTEIN und WINITZ⁹⁶⁾ gearbeitet, bei welcher der gebildete Chlorwasserstoff mit Natriumhydrogencarbonat abgefangen wird. Aus dem

96) J.P.GREENSTEIN und M.WINITZ, Chemistry of the Amino Acids 2,991, J.Wiley and Sons, New York 1961

Rohprodukt des so gewonnenen Gemisches der N-Benzoxycarbonyl-isochinolinderivate cis-30 und trans-30 konnte aus Ethanol in einer Ausbeute von 32 % eine kristalline Verbindung isoliert werden. Hingegen gelang es nicht, aus dem Rückstand der Mutterlauge ein zweites kristallines Produkt zu erhalten. Das zurückbleibende hochviskose Öl wurde deshalb einer Kugelrohrdestillation unterworfen, bei der eine hochsiedende Substanz ($K_{p_{O,2}} 280^{\circ}\text{C}$) in einer Ausbeute von 65 % anfiel.

Die Zuordnung der erhaltenen Verbindungen zu cis-30 und trans-30 erfolgte auf Grund der später durchgeführten Dieckmann-Cyclisierung von cis-9 zum Aminoketon 28. Aus diesen Erkenntnissen heraus mußte das kristalline Produkt das Enantiomerenpaar trans-30 sein.

Die beiden IR-Spektren der Verbindungen cis-30 und trans-30 (Abb.7 und 8) zeigen einige Unterschiede in der Lage der Absorptionsbanden. Die C=O-Valenzschwingung der Estercarbonylgruppen in Stellung 1 und 3 des Isochinolingerüsts liegt sowohl von cis-30 als auch von trans-30 bei 1730/cm; dagegen wird die Absorption der Carbonylgruppe des Benzoxycarbonylrestes von cis-30 bei 1700/cm und die von trans-30 bei 1680/cm beobachtet. Die Fingerprintbereiche der Verbindungen sind stark unterschiedlich.

In den ^1H -NMR-Spektren von cis-30 und trans-30 (Abb.9 und 10) erscheinen die Tripletts (6H) und die Quartetts (4H) der Ethylgruppen überlagert bei $\delta = 1.23$ bzw. $\delta = 4.13$ ppm. Die Lage der Resonanzsignale der Aromatenprotonen beider Verbindungen ist identisch und zwar $\delta = 7.33$ ppm für die Protonen der Benzylgruppen und $\delta = 6.77$ ppm bzw. 6.60 ppm für die Protonen der substituierten Aromaten.

Deutliche Unterschiede bei der chemischen Verschiebung vergleichbarer Protonen sind besonders bei den Resonanzsignalen des Protons in Stellung 1 des Isochinolingerüsts und bei den Signalen der Methylenprotonen in den Seitenketten zu beobachten. Da bei Diastereomeren die intramolekularen Wechselwirkungen in allen möglichen Konformationen verschieden

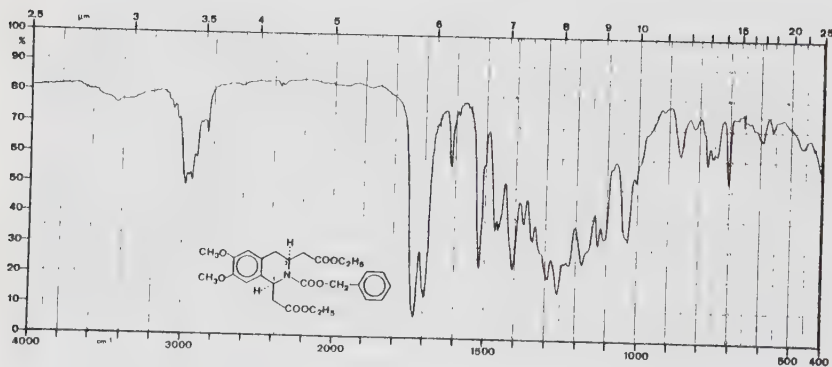


Abb.7: IR-Spektrum von cis-30 (Film)

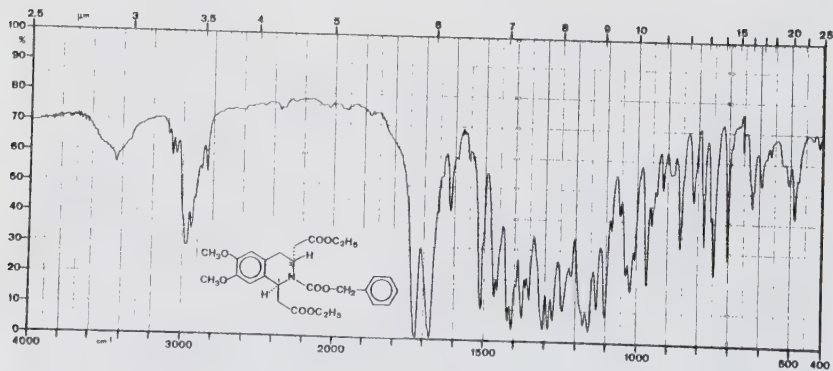


Abb.8: IR-Spektrum von trans-30 (KBr)

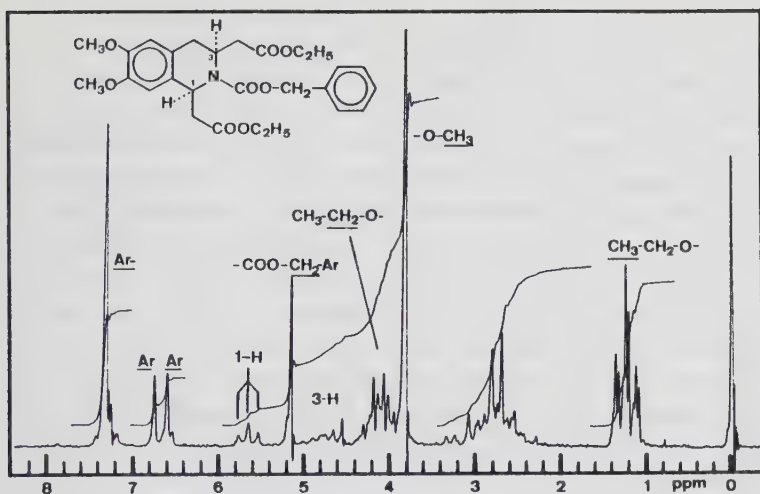


Abb. 9: ¹H-NMR-Spektrum von cis-30 (CDCl₃)

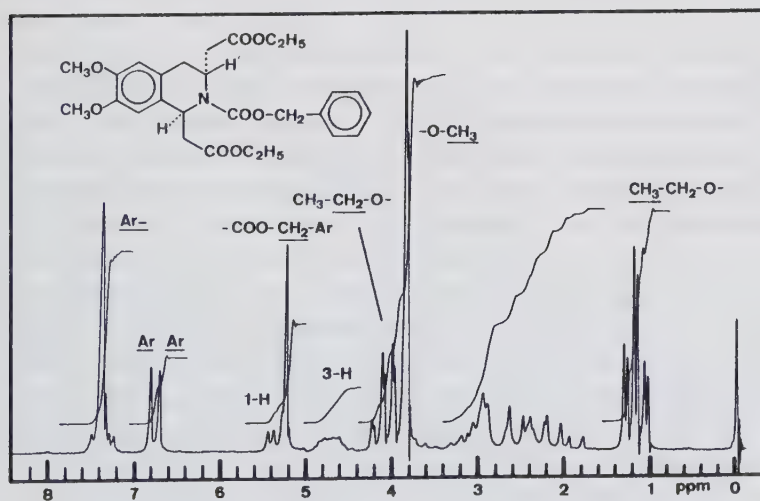


Abb. 10: ¹H-NMR-Spektrum von trans-30 (CDCl₃)

sind⁹⁷⁾, führt dies, bedingt durch die verschiedene sterische Lage der Seitenketten am C-1 und C-3, zu Differenzen in der chemischen Verschiebung der in diesen Gruppen enthaltenen Protonen.

Im Vergleich zu cis-30, bei der das Triplett des Protons am C-1 bei $\delta = 5.67$ ppm (1H) auftritt, kommt es bei trans-30 zu einer diamagnetischen Verschiebung auf einen Wert von $\delta = 5.43$ ppm. Im Bereich der Resonanzsignale der Methylenprotonen bei $\delta = 1.77$ ppm bis 3.33 ppm kann ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Verbindungen festgestellt werden.

Die Methylenprotonen der Benzylgruppen und die Protonen der Methoxyprotonen zeigen sowohl bei cis-30 als auch bei trans-30 identische Lagen der Resonanzsignale.

3.3.3.2. Darstellung von cis-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-9)

Die Hydrogenolyse der Benzoxy-carbonylgruppe von cis-30 zu der sekundären Aminbase cis-29 wurde in ethanolischer HCl-Lösung mit Palladium/Kohle als Katalysator durchgeführt. Das Rohprodukt der freien Base fiel als farbloses Öl an und konnte als Hydroperchlorat in einer Ausbeute von 93 % kristallin erhalten werden (Schmp. 172°C).

Das so gewonnene cis-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin cis-29 ließ sich in ethanolischer Lösung mit Benzylbromid unter Verwendung von Natriumcarbonat als Säureakzeptor zum tertiären Amin cis-9 benzylieren. Nach der Isolierung des Enantiomerenpaares als Hydroperchlorat fiel auch die freie Base cis-9 nach dem Ausschütteln aus natronalkalischer Lösung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 60°C an (Ausbeute 87 %).

97) K.MISLOW, Einführung in die Stereochemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

3.3.3.3. Darstellung von trans-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (trans-9)

Die Darstellung des Enantiomerenpaares trans-9 erfolgte analog der unter 3.3.3.2. beschriebenen Methode und führte über das zunächst isolierte Hydroperchlorat von trans-29 durch Benzylierung zu trans-9 mit einem Schmelzpunkt von 98°C.

3.3.4. Reindarstellung der Diastereomeren cis-9 und trans-9 aus dem Rohproduktgemisch durch fraktionierte Kristallisation

Da es mit dem Umweg über die N-Benzoxycarbonylverbindung 30 gelungen war, eine Trennung der beiden Diastereomeren cis-9 und trans-9 durchzuführen, konnte erwartet werden, daß mit Hilfe von Impfkristallen eine fraktionierte Kristallisation von cis-9 und trans-9 aus dem Rohproduktgemisch (nach der Hydrierung der Doppelbindung von 26, s.S.45) möglich sein würde. Deshalb wurde bei einer Temperatur von 30°C eine ethanolische Lösung des Gemisches mit der höher schmelzenden Substanz trans-9 angeimpft. Im Verlauf von 24 Stunden konnte so das Tetrahydroisochinolin trans-9 in einer Ausbeute von 31 % (bezogen auf das Gemisch) gewonnen werden. Unter Eiskühlung wurde dann aus der Mutterlauge die Verbindung cis-9 in einer Ausbeute von 67 % isoliert.

Ein Versuch, durch stereospezifische Hydrierung von 26 mit einem komplexen Metallhydrid eine quantitative Reaktion zu dem Enantiomerenpaar cis-9 zu erreichen, schlug fehl. Bei Einsatz von Natriumborhydrid, das von einigen Autoren^{98,99)}

98) H.PIOTROWSKA, W.SAS und T.URBANSKI, Rosz.Chem. 47, 1233-41(1973), Chem.Abstr. 80,33066d(1974)

99) F.BOHLMANN, D.SCHUMANN, U.FRIESE und E.POETSCH, Chem. Ber. 99,3358(1966)

schon erfolgreich für die stereospezifische Hydrierung aktivierter C-C-Doppelbindungen verwendet wurde, entstand zu 100 % das Enantiomerenpaar trans-9. Bemerkenswert erschien hier nur die Beobachtung, daß im Gegensatz zu der in Abschnitt 3.2.1. fehlgeschlagenen Synthese eine Hydrierung der aktivierten C-C-Doppelbindung mit Natriumborhydrid möglich war.

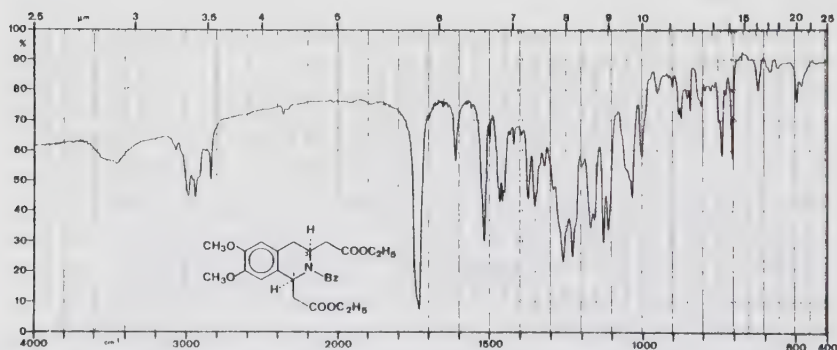


Abb.11: IR-Spektrum von cis-9 (KBr)

Der Vergleich der beiden IR-Spektren von cis-9 und trans-9 (Abb.11 und 12) zeigt signifikante Unterschiede besonders im Fingerprintbereich und in der Lage der Estercarbonylvalenzschwingung. Während das Spektrum von cis-9 bei 1730/cm eine einzelne Absorptionsbande mit einer leichten Schulter aufweist, ergeben die in ihrer sterischen Lage stark unterschiedlichen Estercarbonylgruppen des Enantiomerenpaares trans-9 zwei C=O-Valenzschwingungsbanden bei 1745 und 1730/cm.

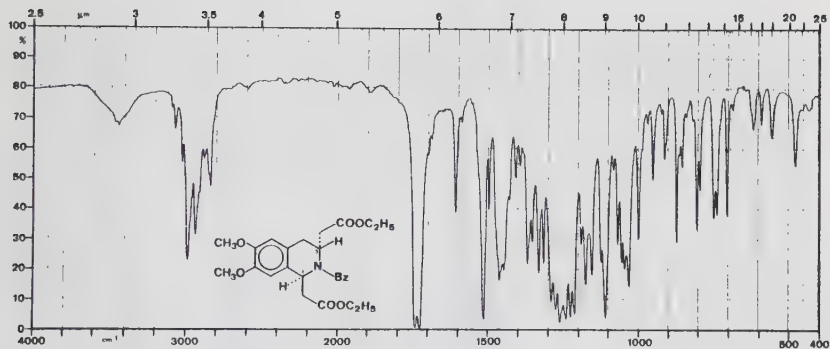


Abb. 12: IR-Spektrum von trans-9 (KBr)

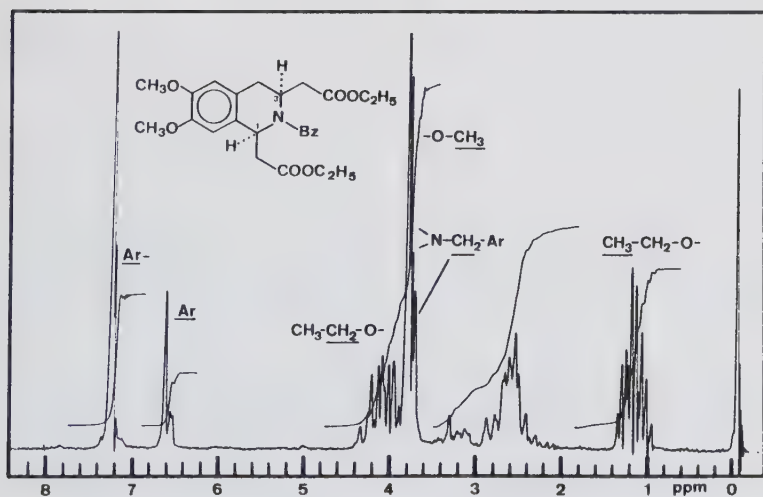


Abb. 13: ¹H-NMR-Spektrum von cis-9 (CDCl₃)

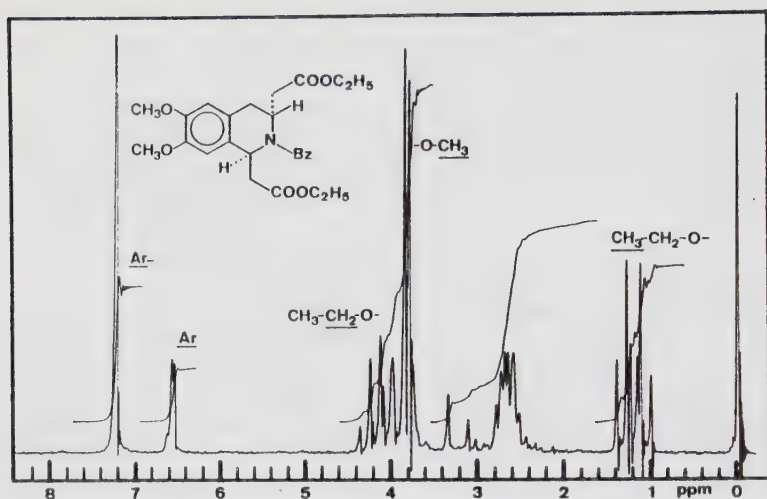


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von trans-9 (CDCl_3)

In den ^1H -NMR-Spektren von cis-9 und trans-9 (Abb. 13 und 14) fallen besonders die Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Triplets (6H) und der Quartetts (4H) der Ethylgruppen auf. Während die Lage der Resonanzsignale sowohl der Methylen- als auch der Methylgruppen des Enantiomerenpaares cis-9 nur geringfügig um 0.06 ppm differiert, unterscheiden sich die vergleichbaren Signale von trans-9 um 0.17 ppm. Ein Unterschied in der chemischen Verschiebung der Protonen am C-1 und C-3 kann nicht beobachtet werden, da es in dem Bereich, in dem die Resonanzsignale dieser Protonen erwartet werden können, zu einer Überlagerung durch die Signale der Methoxylprotonen und der Methylenprotonen der Ethylgruppen kommt. Dagegen kann, wie schon bei den Verbindungen cis-30 und trans-30, auf Grund der schon geschilderten Parameter (s.S. 51) ein Unterschied im Resonanzbereich der Methylenprotonen zwischen $\delta = 2.27$ und 3.67 ppm beobachtet werden.

3.3.5. Darstellung des Aminoketons 28 aus dem reinen Enantiomerenpaar cis-9

Die Darstellung des Aminoketons 28 aus dem Tetrahydroisochinolin cis-9 wurde nach der in 3.3.1. und 3.3.2. schon optimierten Methode mit Natriumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Ausbeute über beide Reaktionsschritte betrug diesmal 58 %.

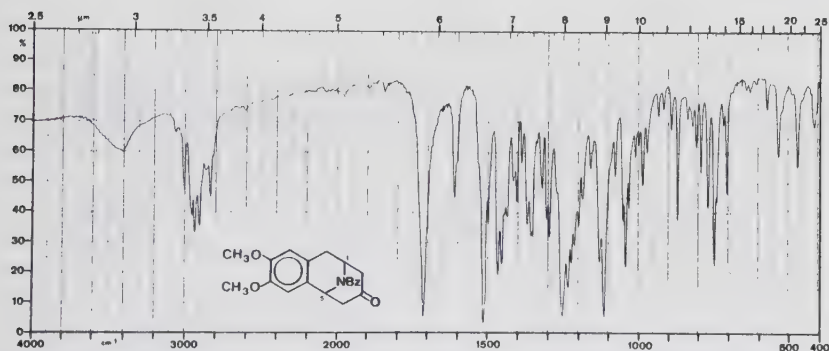


Abb.15: IR-Spektrum von 28 (KBr)

Das IR-Spektrum der freien Base 28 (Abb.15) weist im 6μ -Bereich 2 Banden bei $1610/\text{cm}$ und $1715/\text{cm}$ auf, von denen die erste dem Aromaten und letztere der Carbonylgruppe des Aminoketons zugeordnet werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 28 (Abb.16) erscheinen die Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen (C-5) und (C-1) bei $\delta = 4.10$ ppm bzw. bei 3.67 ppm.

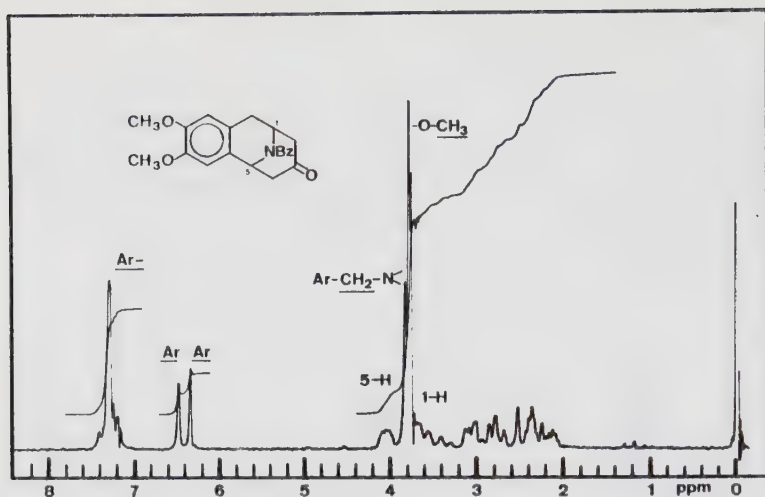


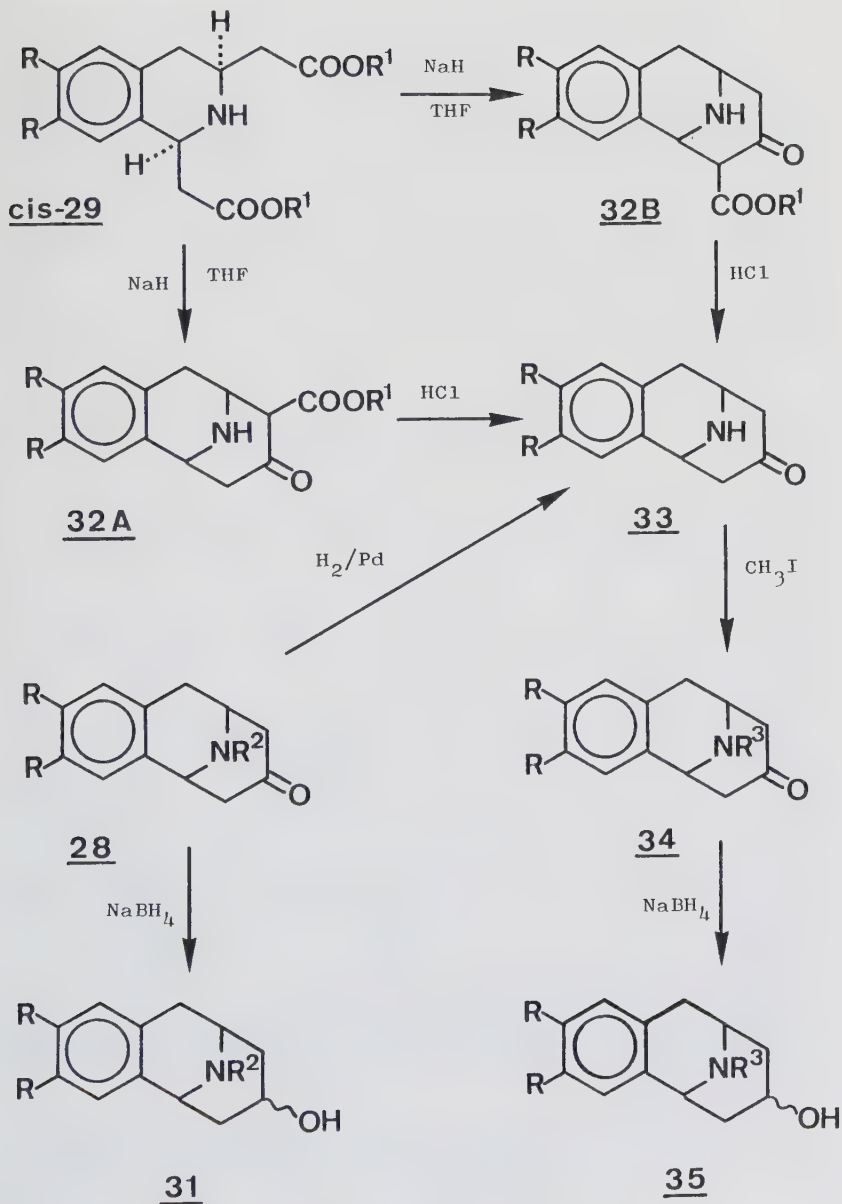
Abb. 16: ¹H-NMR-Spektrum von 28 (CDCl₃)

3.4. Darstellung von weiteren Derivaten des mit dem Benzomorphanringsystem strukturisomeren Systems (A): s.S. 14

Auf Grund der von EDDY¹⁰⁰⁾ beobachteten Abschwächung der Wirkungsstärke bei dem Austausch der N-Methylgruppe des Morphins gegen den N-Benzylrest und in Anlehnung an die von SUGASAWA und YONEDA⁴⁴⁾ beschriebenen Verbindungen sollten für ein pharmakologisches Screening neben den N-Benzylderivaten des Ringgerüsts (A) 28 und 31 noch die N-Methylderivate 34 und 35 dargestellt werden. Den Syntheseweg zu diesen Substanzen zeigt das Formelschema XII.

100) N.B.EDDY, Chem.Ind. 1959, 1462

Formelschema XII:



$\text{R} = \text{OCH}_3$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{Bz}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

3.4.1. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof
[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (31)

Aminoketone können im allgemeinen durch Natriumborhydrid leicht zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert werden^{101,102}). Die Umsetzung des Aminoketons 28 zum Aminoalkohol 31 wurde unter Eiskühlung in einem Gemisch von Methanol/Tetrahydrofuran durchgeführt. Aus ethanolischer HCl-Lösung konnte das Hydrochlorid (Schmp. 252°C) von 31 in einer Ausbeute von 91 % gewonnen werden.

Auf eine Bestimmung der Konfiguration am C-3 des Ringgerüsts (3R = exo-31, 3S = endo-31) wurde zunächst verzichtet. Nur für den Fall einer pharmakologischen Wirksamkeit dieser Substanz sollte die Konfigurationsbestimmung durchgeführt werden. Unter der Annahme, daß der Mechanismus dieser Reaktion ähnlich wie zum Beispiel bei der Umsetzung von Bicyclo[3.3.1]nonan-3-on mit NaBH₄ verläuft¹⁰³), kann angenommen werden, daß bei der Reduktion nur exo-31 (= 3R Konfiguration) entsteht.

Das IR-Spektrum von 31 (Abb. 17) zeigt keine Carbonylabsorption mehr, dagegen erscheint bei 3560/cm die OH-Valenzschwingung des Aminoalkohols.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 31 (Abb. 18) erscheint das mit D₂O austauschbare Resonanzsignal des OH-Protons bei δ = 1.33 ppm. Das Signal des Brückenkopfprotons am C-5 wird bei δ = 3.93 ppm beobachtet. Das Integral über die Signale des Protons am C-5, der Methoxylprotonen (δ = 3.87 ppm) und der Methylenprotonen der Benzylgruppe (δ = 3.63 ppm) zeigt an, daß das Signal des Brückenkopfprotons am C-1 von den genannten Resonanzsignalen überlagert wird.

101) E.C.HERMANN und A.KREUCHUNAS, J.Am.Chem.Soc. 74, 5168 (1952)

102) C.F.HUEBNER, P.A.DIASSI und C.R.SCHOLZ, J.Org.Chem. 18, 21 (1953)

103) P.MÜLLER und J.-C.PERLBERGER, Helv.Chim.Acta 59, 1880 (1976)

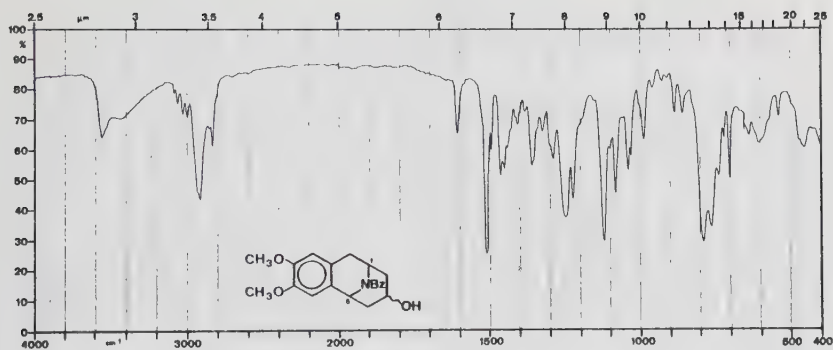


Abb. 17: IR-Spektrum von **31** (Film)

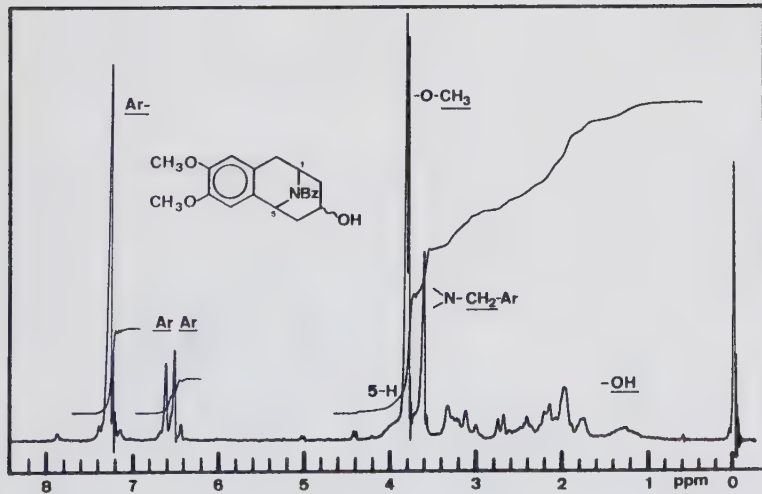


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von **31** (CDCl_3)

3.4.2. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-azabenzof[*f*]bicyclo- [3.3.1]nonan-3-on (33)

Für die Darstellung des Aminoketons 33 wurden die im Formelschema XII gezeigten zwei Reaktionswege beschriftet. Die Dieckmann-Cyclisierung des 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins cis-29 nach der unter 3.3.1. (s.S.47) beschriebenen Vorschrift führte über die strukturisomeren β -Ketoester 32A und 32B, die in methanolischer Lösung einen positiven FeCl_3 -Test zeigten, nach Hydrolyse und Decarboxylierung in einer Ausbeute von 10 % zum Hydroperchlorat des Aminoketons 33 (Schmp. 197°C).

Wegen der schlechten Ausbeute, die den von MOSHER⁸⁶⁾ gegebenen Hinweis bestätigte, daß Dieckmann-Cyclisierungen zu 4-Piperidonen mit sekundärer Aminogruppe erheblich schlechtere Ausbeuten erwarten lassen, wurde die Hydrogenolyse der N-Benzylgruppe des Aminoketons 28 als Alternative durchgeführt. In Eisessig mit Pd/kohle als Katalysator unter Normaldruck konnte eine sehr schnelle Wasserstoffaufnahme beobachtet werden. Bei der Aufarbeitung wurden farblose Nadeln (Schmp. 164°C) der freien Base 33 in einer Ausbeute von 95 % gewonnen.

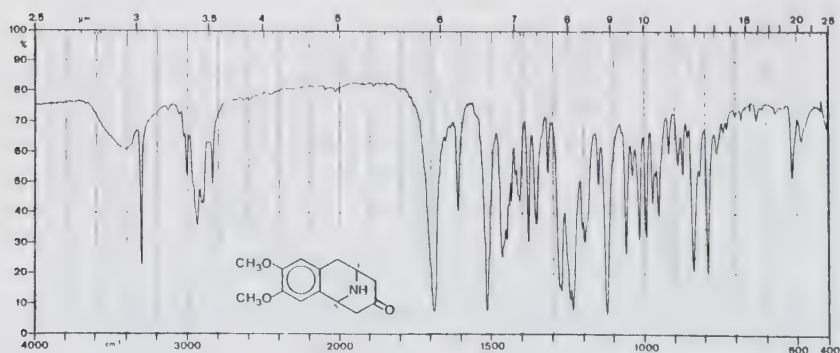


Abb. 19: IR-Spektrum von 33 (KBr)

Das IR-Spektrum von 33 (Abb.19) zeigt bei 3300/cm die scharfe Absorptionsbande der N-H-Valenzschwingung und bei 1690/cm die starke Bande der Ketogruppe.

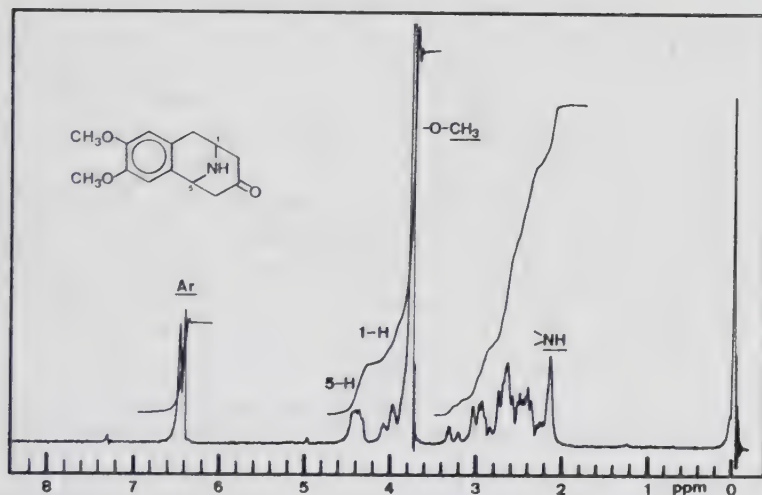


Abb.20: ^1H -NMR-Spektrum von 33 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 33 (Abb.20) werden die Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen am C-5 und C-1 bei $\delta = 4.43$ ppm bzw. 4.00 ppm beobachtet. Durch Austausch mit D_2O ließ sich ferner die Lage des N-H-Protons bestimmen, das bei $\delta = 2.17$ ppm erscheint.

3.4.3. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof[*f*]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (34)

Eine N-Methylierung von 33 zum Aminoketon 34 durch eine Leuckart-Wallach-Reaktion¹⁰⁴⁾ erschien wegen der möglichen intermolekularen Reaktion der Ketogruppe und der sekundären Aminogruppe zu einem Enamin nicht geeignet. Deshalb wurde die von PACTER und KLOETZEL¹⁰⁵⁾ beschriebene Alkylierung eines sekundären Amins mit Methyljodid versucht.

Bei der Durchführung der Reaktion, analog der von beiden Autoren verwendeten Versuchsbedingungen, konnte das Aminoketon 34 als Hydrochlorid (Schmp. 219°C) in einer Ausbeute von 67 % gewonnen werden. Es wurde vermutet, daß diese relativ niedrige Ausbeute auf die bei Umsetzungen von sekundären Aminen mit organischen Halogeniden immer zu beobachtende Bildung von Quartärsalzen zurückzuführen war¹⁰⁶⁾. Aus diesem Grund sollte versucht werden, durch einen geänderten Reaktionsverlauf zu einer höheren Ausbeute zu gelangen.

Um eine Weiterreaktion von schon gebildetem tert.-Aminoketon 34 mit Methyljodid weitestgehend zu unterbinden, wurde im Gegensatz zu den genannten Autoren¹⁰⁵⁾ auf ein Zutropfen von Methyljodid zum Reaktionsgemisch verzichtet und stattdessen die stöchiometrische Menge an Halogenid auf einmal in die acetone Lösung des sekundären Aminoketons 33 gegeben. Als Säurefänger wurde diesmal statt Kaliumhydroxid fein gepulvertes Natriumcarbonat verwendet. Die Ausbeute an freier Base 34 (Schmp. 124°C) betrug bei diesem Reaktionsweg 91 %.

104) F. MÖLLER und R. SCHRÖTER, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/1, S. 648ff., Thieme Verlag 1952

105) J. J. PACTER und M. C. KLOETZEL, J. Am. Chem. Soc. 74, 1321 (1952)

106) W. SCHNEIDER und J. HOYER, Methodicum Chemicum Bd. 6, S. 463, Thieme Verlag 1974

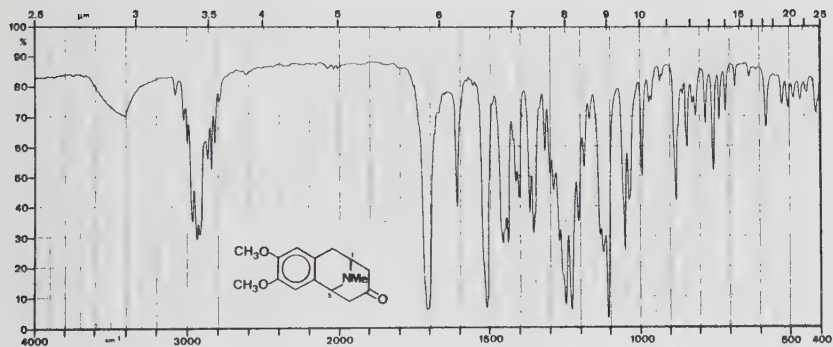


Abb. 21: IR-Spektrum von 34 (KBr)

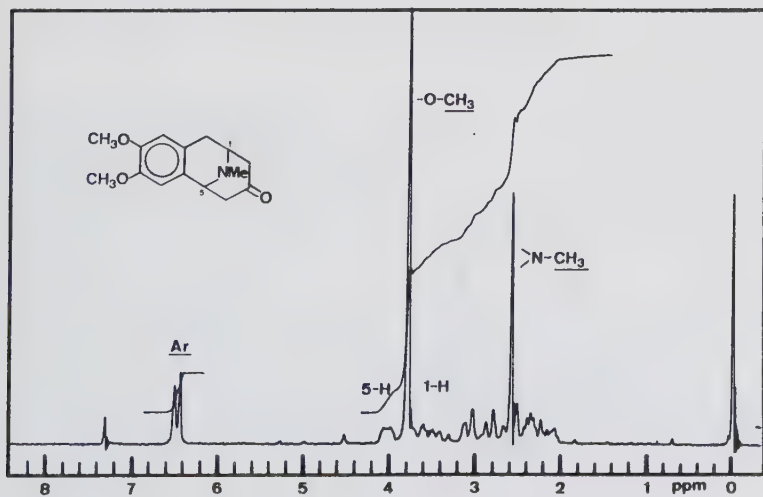


Abb. 22: ^1H -NMR-Spektrum von 34 (CDCl_3)

Im IR-Spektrum von 34 (Abb.21) ist zusätzlich zu der Valenzschwingungsbande der CH_3O -Gruppen bei $2840/\text{cm}$, die auch bei allen anderen beschriebenen Verbindungen auftritt, die Bande der N-CH_3 -Gruppe bei $2820/\text{cm}$ zu beobachten. Die starke Carbonylabsorption der Ketogruppe erscheint bei $1710/\text{cm}$.

Die Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen am C-1 und C-5 des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb.22) von 34 werden bei $\delta = 3.73$ bzw. 4.03 ppm registriert. Die Protonen der N-Methylgruppe geben ein Singulett bei 2.60 ppm.

3.4.4. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (35)

Die Reduktion des Aminoketons 34 erfolgte analog der unter 4.4.1. beschriebenen Vorschrift und führte in einer Ausbeute von 95 % zum Hydrochlorid des Aminoalkohols 35 (Schmp. 248°C). Eine Feststellung der Konfiguration am C-3 des Ringgerüsts ($3R = \text{exo-35}$, $3S = \text{endo-35}$) wurde ebenso wie für den Aminoalkohol 33 nicht durchgeführt.

Im IR-Spektrum von 35 (Abb.23) kann bei $3530/\text{cm}$ die scharfe Absorptionsbande der freien OH-Valenzschwingung und bei $3200/\text{cm}$ die breite Bande der über H-Brücken gebundenen OH-Gruppe beobachtet werden. Im 6μ Bereich ist die Carbonylabsorption verschwunden, und es zeigt sich nur noch die Bande des Aromaten bei $1610/\text{cm}$.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 35 (Abb.24) weist bei $\delta = 3.93$ bzw. 3.63 ppm die Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen am C-5 und C-1 auf. Das Signal der N-Methylprotonen erscheint als Singulett bei $\delta = 2.37$ ppm und das mit D_2O austauschbare OH-Proton bei $\delta = 1.40$ ppm.

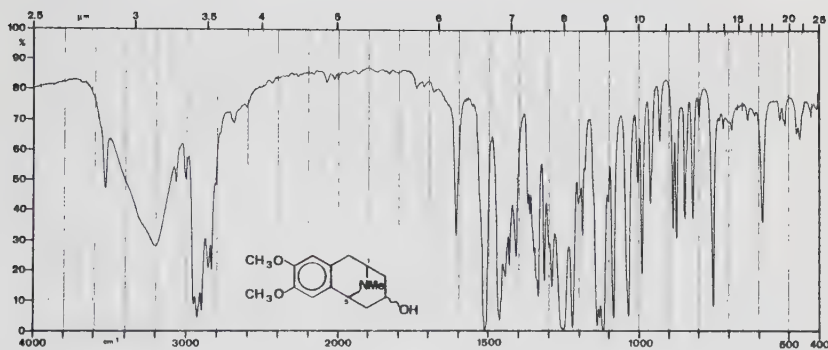


Abb.23: IR-Spektrum von 35 (KBr)

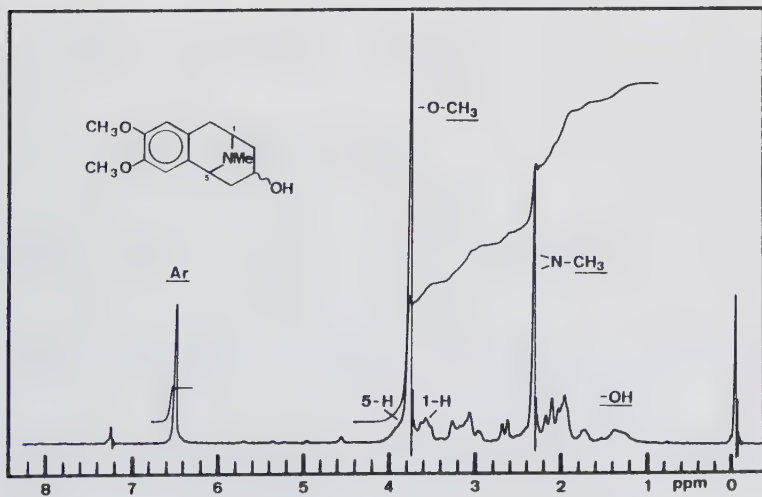
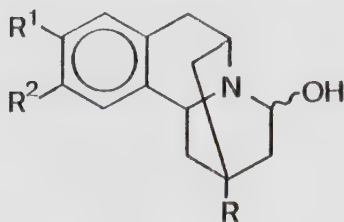


Abb.24: ^1H -NMR-Spektrum von 35 (CDCl_3)

3.5. Versuche zur Darstellung eines tricyclischen α -Carbinolamins vom Typ B



B

$R^1, R^2 = \text{H oder } \text{OCH}_3$

$R = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

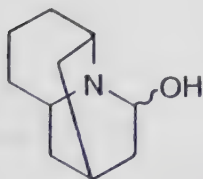
3.5.1. Betrachtungen über mögliche Reaktionswege zu Verbindungen des Systems B

Mit dem in Abschnitt 3.3. beschriebenen Aminoketon 28 stand eine Verbindung zur Verfügung, die in Hinblick auf mehrere Probleme, die in unserem Arbeitskreis untersucht wurden, von Interesse war.

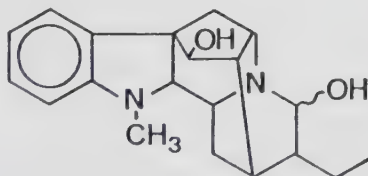
Zum einen versprach diese Substanz, welche dieselbe Grundstruktur wie die von SUGASAWA und YONEDA⁴⁴⁾ beschriebenen analgetisch wirksamen Strukturisomeren des Benzomorphans aufwies, interessante Ergebnisse als Ausgangsverbindung für potentielle Analgetika dieser Substanzgruppe zu liefern. Erste Hinweise auf eine eventuelle Wirkungspotenz von Derivaten dieses Systems sollten dabei von den in 3.4. synthetisierten Substanzen gegeben werden, mit denen ein pharmakologisches Screening durchgeführt wurde.

Außerdem war mit dem Aminoketon 28 eine Verbindung gegeben, mit der weitere Reaktionen durchgeführt werden konnten, die zu Substanzen führen sollten, welche in einem engen Zusammenhang mit den in unserem Arbeitskreis untersuchten Synthesen von Alkaloidteilstrukturen standen.

Nachdem es durch BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ gelungen war, mit dem 4-Phenyl-2-chinuclidinol (35) (s. Formelschema XIV, S. 74) ein einfaches, stabiles α -Carbinolamin zu synthetisieren, das bis dahin nur als Teilstruktur relativ komplex gebauter Alkaloide, wie zum Beispiel dem AJMALIN (19), bekannt war, sollte versucht werden, die überbrückte Chinolizidin-Teilstruktur (18) dieser Verbindung zu synthetisieren.



(18)



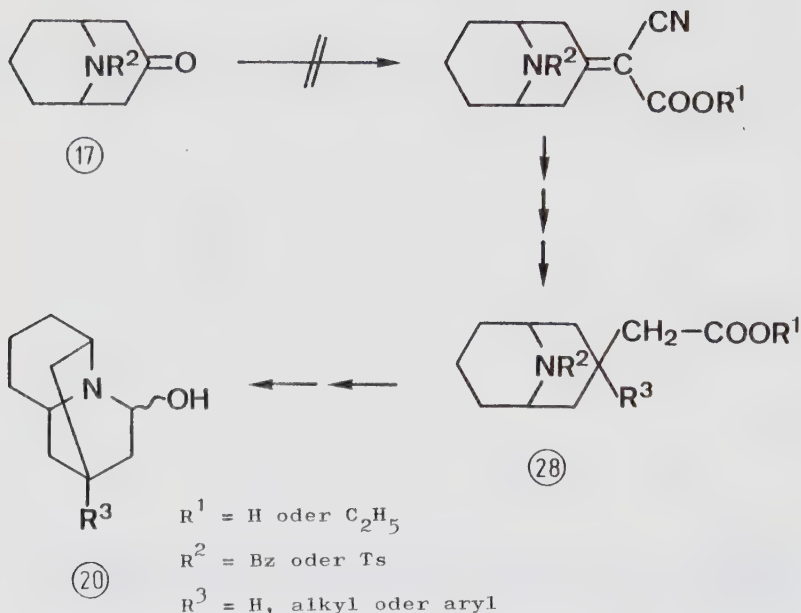
(19)

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde unter anderem im Rahmen weiterer Arbeiten⁵⁰⁾ versucht, über das N-Benzylgranatanon-(3) (17) diese Teilstruktur zu erhalten. Es war dabei geplant, (s. Formelschema XIII) in Stellung 3 des Granatanonsystems über eine Knoevenagel-Kondensation den Cyanessigsäurerest einzuführen, um dann durch 1,4-Addition mit Grignard-Reagenzien zu 3-alkyl bzw. 3-aryl substituierten 3-Granatanessigsäurederivaten zu gelangen, mit denen ein Ringschluß analog BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ zum überbrückten Chinolizidin (20) versucht werden sollte.

Es gelang LANGER⁵⁰⁾ jedoch nicht, (17) durch eine Knoevenagel-Kondensation mit Cyanessigsäureethylester oder Malodinitril umzusetzen.

Die Erklärung der geringen Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe des Granatanon-(3)-Systems ist sicher in einer sterischen Hinderung der Ketogruppe durch das C-7 des Granatanringsystems zu suchen. DOBLER und DUNITZ¹⁰⁷⁾ am Beispiel des 3-Azabicyclo-

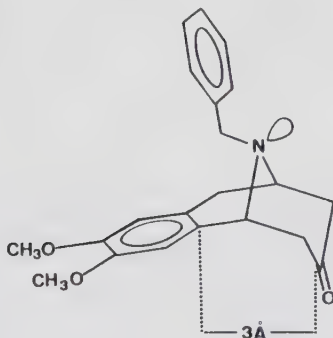
Formelschema XIII:



[3.3.1]nonan-Hydrobromids und BROWN und Mitarb.¹⁰⁸⁾ an einem Bicyclo[3.3.1]nonan-Derivat zeigten zwar durch Röntgenstrukturanalyse, daß der Abstand zwischen den Ringatomen in 3- und 7-Stellung ca. 3 Å beträgt, ein Beweis dafür, daß das Granatansystem im Kristallverband nicht in der idealen Sessel-Sessel-Konformation vorliegt. Offensichtlich läßt sich diese Beobachtung aber nicht auf Lösungen dieser Bicyclen übertragen, denn bei einem Abstand der genannten C-Atome von 3 Å wäre die geringe Reaktionsfähigkeit nicht zu erklären. Vielmehr muß das Granatanon-(3) in Lösung zumindestens näherungsweise die Sessel-Sessel-Konformation einnehmen.

108) W.A.C.BROWN, J.MARTIN und G.A.SIM, J.Chem.Soc. 1965, 1844

Betrachtet man nun das Aminoketon 28 als eine Verbindung, bei der durch den anellierte Aromaten zwei sp^2 -hybridisierte C-Atome in das Granatanonsystem eingeführt wurden, zeigt sich bei Modellbetrachtungen⁴⁹⁾, daß in diesem Molekül der Abstand der entsprechenden C-Atome selbst in der ungünstigen Halbsessel-Sessel-Konformation ca. 3 Å beträgt.

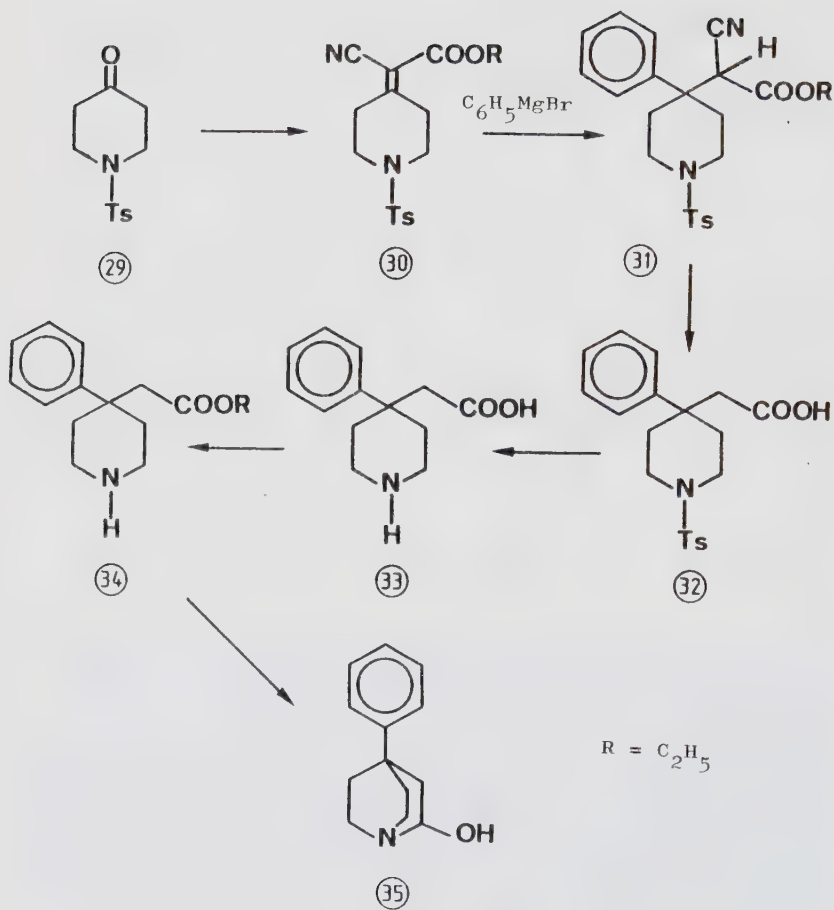


28

Auf Grund dieser Betrachtungen sollte daher versucht werden, die von LANGER⁵⁰⁾ geplanten Reaktionen mit dem Aminoketon 28 durchzuführen.

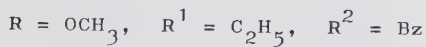
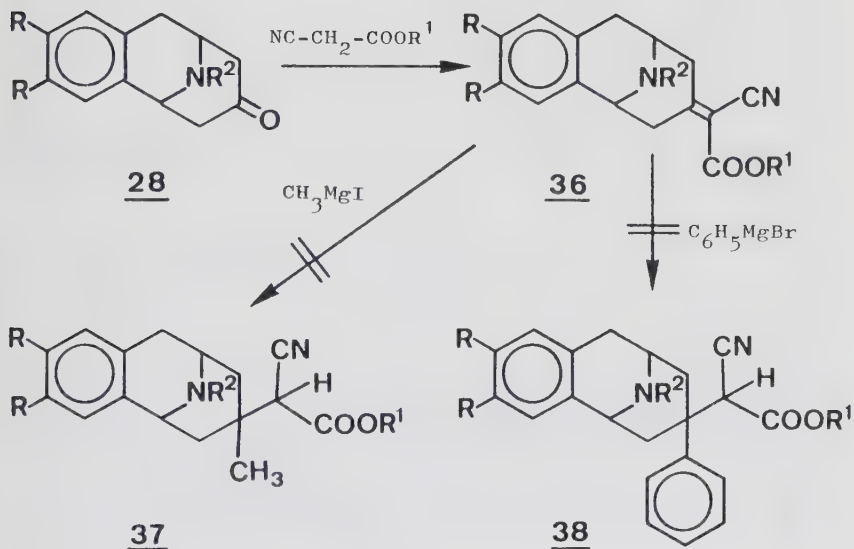
Bei einem Gelingen einer Knoevenagel-Kondensation von 28 mit Cyanessigsäureethylester erschienen 1,4-Additionen von Grignardverbindungen an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung möglich. Der Angriff der Grignardreagenzien, der von der endo-Seite erfolgen müßte, würde dann zu Substanzen führen, die über einige Zwischenstufen analog DOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ (s. Formelschema XIV) zu den α -Carbinolaminen vom Typ B, die ein benzanelliertes überbrücktes Chinolizidin darstellen, cyclisiert werden könnten.

Formelschema XIV:



Die zunächst durchgeführten Reaktionen zeigt das Formelschema XV.

Formelschema XV:



3.5.2. Versuch der Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(3'-methyl-7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]-bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (37) und 2-Cyan-2-[3'-(3'-phenyl-7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]-essigsäureethylester (38)

3.5.2.1. Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(7',8'-dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanylid)]-essigsäureethylester (36)

Die Synthese des Alkylidenderivates 36 durch eine Knoevenagel-Kondensation¹⁰⁹⁾ wurde nach der Variante von COPE¹¹⁰⁾ durchgeführt. Diese Reaktion, die bei STORK, McELVAIN und McMAHON^{111,112)} zu ähnlichen Alkylidencyanessigsäureestern mit hohen Ausbeuten führte, bereitete unter gleichen Versuchsbedingungen wie bei den oben genannten Autoren erhebliche Schwierigkeiten. Bei nur geringfügigem Überschuß der aktiven Methylenverbindung und Reaktionszeiten von 24 h wurde immer nur das Aminoketon 28 zurückgewonnen. Erst bei einem 15 fachen Überschuß an Cyanessigsäureester, größeren Mengen Ammoniumacetat/Eisessig und Reaktionszeiten von 100 h konnte 36 in Ausbeuten bis zu 93 % erhalten werden (Schmp. 138°C).

109) G. JONES, Org. Reactions 15, 204 (1967)

110) A. C. COPE, C. M. HOFFMANN, C. WYCKHOFF und E. HARDENBERG, J. Am. Chem. Soc. 63, 3452 (1944)

111) S. M. McELVAIN und R. E. McMAHON, J. Am. Chem. Soc. 71, 901 (1949)

112) G. STORK und S. M. McELVAIN, J. Am. Chem. Soc. 68, 1053 (1946)

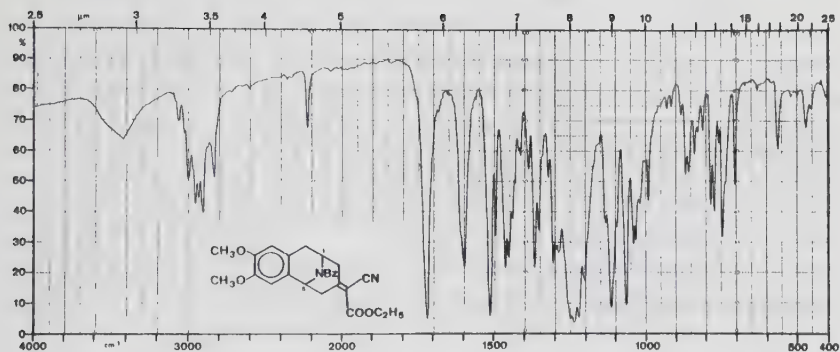


Abb.25: IR-Spektrum von 36 (KBr)

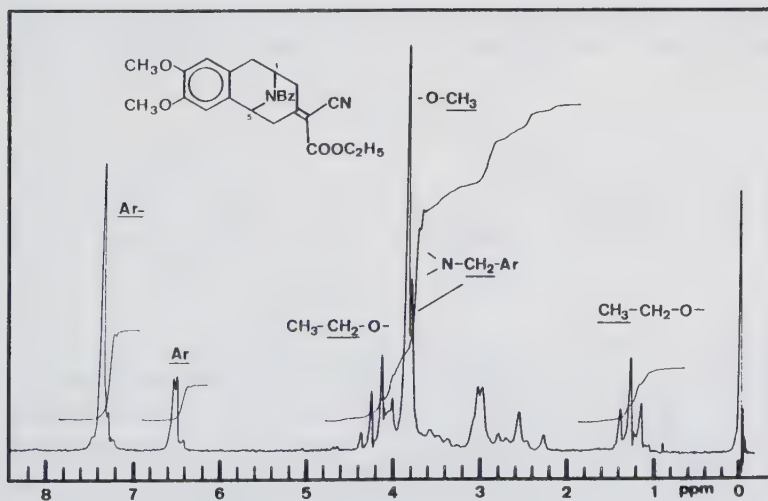


Abb.26: ^1H -NMR-Spektrum von 36 (CDCl_3)

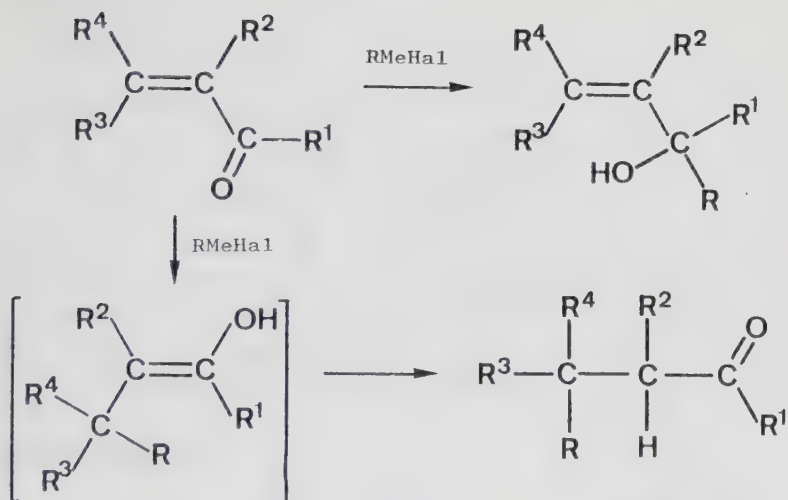
Das IR-Spektrum von 36 (Abb.25) zeigt bei 1600/cm die Absorption der konjugierten Doppelbindung, bei 1720/cm die Bande der Estercarbonylgruppe und bei 2220/cm die Nitrilgruppe, deren relative Intensität geringer ist, als im allgemeinen bei konjugierten Nitrilen beobachtet wird. Im ¹H-NMR-Spektrum von 36 (Abb.26) sind im Bereich der olefinischen Protonen keine Signale zu beobachten. Dies ist ein Hinweis darauf, daß es sich tatsächlich um die angegebene Struktur mit der exocyclischen Lage der Doppelbindung und nicht um das Isomere (oder ein Gemisch von beiden) mit der endocyclischen Lage der Doppelbindung handelt.

3.5.2.2. Versuch einer 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid an das Alkylidenderivat 36

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können mit metallorganischen Reagenzien sowohl unter 1,2- als auch unter 1,4-Addition zu zwei verschiedenen Verbindungen reagieren^{113, 114}).

113) K.NÜTZEL, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.13/2a, S.302ff.; Thieme Verlag Stuttgart 1973

114) H.HANSEN, S.R.JENSEN und J.MUNCH-PETERSEN, Acta Chem. Scand. 26, 1190 (1972)



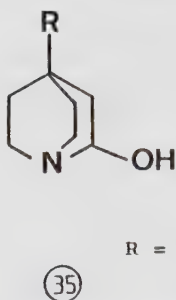
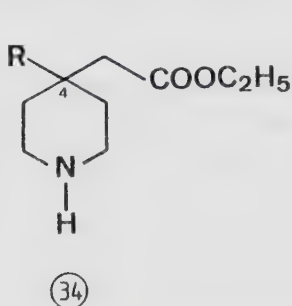
Dieser unterschiedliche Reaktionsverlauf läßt sich durch die beiden elektrophilen Zentren der vinylogenen Carbonylverbindung erklären,



bei der grundsätzlich neben der Addition an der Carbonylgruppe auch eine Addition am vinylogenen β -C-Atom erfolgen kann. Hierbei entsteht zunächst ein Enol, welches wieder zur Carbonylform tautomerisiert.

Während oft 1,2- und 1,4-Additionen gleichzeitig nebeneinander auftreten können, wird besonders bei Alkylidenmalonestern, Alkylidenmalondinitrilen und Alkylidencyanessigsäureethylestern eine überwiegende Reaktion zu 1,4-Additionsverbindungen

gen beobachtet¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾. Für die Auswahl von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid als Grignardreagenzien waren die Arbeiten von BOCHOW, SCHNEIDER und HUND^{51, 118a, 118b)} entscheidend, die nachgewiesen hatten, daß die Substituenten in 4-Stellung des von ihnen beschriebenen Piperidin-Derivates (34) von ausschlaggebender Bedeutung für die Bildung eines stabilen α -Carbinolamins vom Typ (35) sind.



R = C₆H₅, CH₃ u.a.

Da es diesen Autoren nicht gelang, ein in Stellung 4 unsubstituiertes α -Carbinolamin (R = H in (35)) zu synthetisieren, wurde auch bei der Alkyldenverbindung 36 zunächst auf eine Hydrierung der C-C-Doppelbindung verzichtet und versucht, durch eine 1,4-Grignard-Addition einen Substituenten in Stellung 3 des Ringgerüstes einzuführen.

Bei der Durchführung der 1,4-Addition mit den genannten Grignard-Reagenzien an der Verbindung 36 nach der von BOCHOW¹¹⁹⁾ beschriebenen Methode konnte trotz häufiger Variationen der auch von diesem Autor erwähnten Reaktionsparameter kein

115) A.C.COPE, H.L.HOLMES und H.O.HOUSE, Org.Reactions 2, 146ff. (1957)

116) F.S.PROUT, J.Am.Chem.Soc. 74, 5915 (1952)

117) J.MOREAU, Y.FRANGIN und M.GAUDAMAR, Bull.Soc.Chim.Fr. 1970, 4511

118a) G.HUND, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung

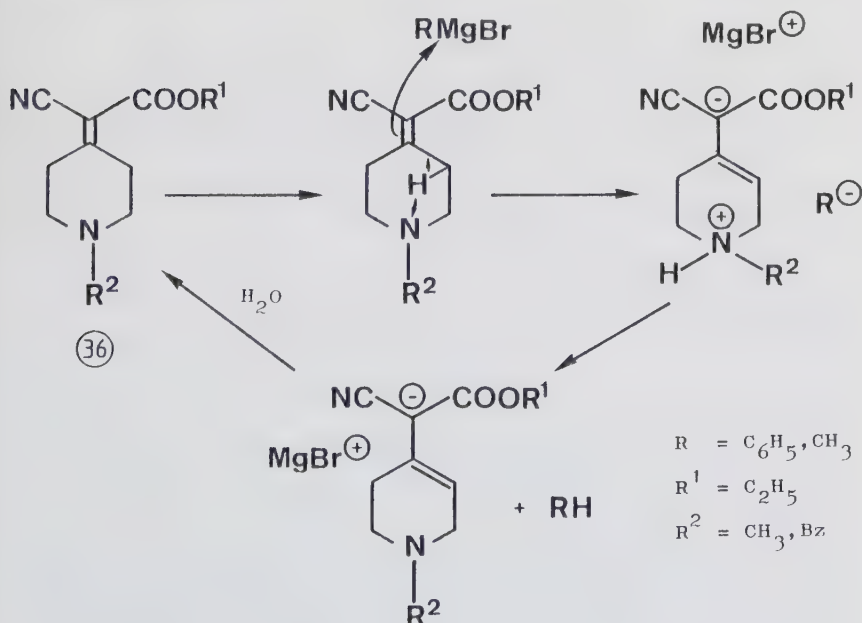
118b) G.HUND und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. im Druck

119) H.BOCHOW, Dissertation, Freiburg 1975

Additionsprodukt isoliert werden. Es wurde jeweils lediglich fast die gesamte Menge des Ausgangsproduktes 36 zurückgewonnen. Das Fehlschlagen dieses Syntheseweges konnte verschiedene Ursachen haben.

Zum einen war ein Reaktionsmechanismus möglich, der ähnlich wie bei den Versuchen von McELVAIN und LYLE¹²⁰⁾ (s. Formelschema XVI) eine 1,4-Addition verhindern konnte, zum anderen konnten sterische Faktoren der Ausgangsverbindung 36 maßgebend sein. McELVAIN und LYLE stellten die Hypothese auf, daß durch den aktivierenden Einfluß des konjugierten Systems der Verbindung (36) auf die benachbarten Methylengruppen und unter Einwirkung des Grignard-Reagenzes ein Proton auf das

Formelschema XVI:



120) S.M. McELVAIN und R.E. LYLE, Jr., J. Am. Chem. Soc. 72, 384 (1950)

basische Stickstoffatom übertragen wird. Unter gleichzeitiger Isomerisierung der C-C-Doppelbindung reagiert das resultierende Carbanion $R^{\ominus}$ mit dem Proton am N-Atom zu R-H. Bei der Zersetzung des Komplexes wird dann (36) zurückgewonnen.

Diese Hypothese, die offensichtlich der Basizität des N-Atoms eine ausschlaggebende Bedeutung zumaß, wurde durch die Arbeiten von BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ (s. Formelschema XIV) bestätigt, die durch eine Herabsetzung der Basizität des Stickstoffatoms mit dem p-Toluolsulfonrest eine 1,4-Addition an diesem System durchführen konnten. Um diesen Faktor zu berücksichtigen, war es notwendig, den unter 3.5.2. beschriebenen Reaktionsweg mit der N-Tosylverbindung durchzuführen.

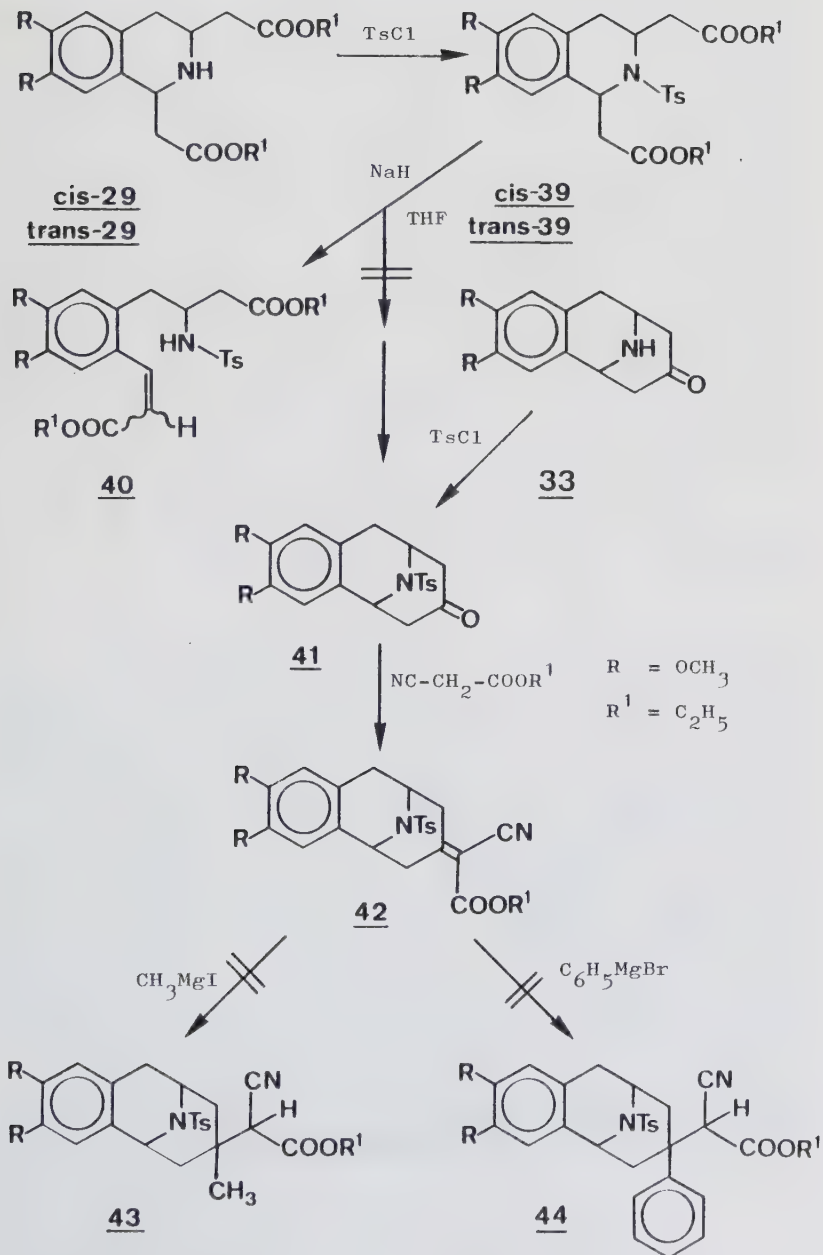
3.5.3. Versuche zur Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(3'-methyl-7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (43) und 2-Cyan-2-[3'-(3'-phenyl-7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonanyl)]essigsäureethylester (44)

Die durchgeführten Reaktionen auf dem Weg zu den 1,4-Additionsprodukten 43 und 44 zeigt das Formelschema XVII.

3.5.3.1. Darstellung von 7,8-Dimethoxy-11-p-toluolsulfonyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (41)

Die Darstellung des N-Tosylderivates 41 sollte zunächst durch eine Dieckmann-Cyclisierung des N-Tosyltetrahydroisochinolins 39 versucht werden. Zu diesem Zweck wurde das Diastereomeren-gemisch des 1,3-Ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (cis-29) und (trans-29) in wäßrigem Milieu

Formelschema XVII:



mit p-Toluolsulfonylchlorid und Natriumkarbonat als Säurefänger umgesetzt. Aus der methanolischen Lösung des Rohproduktes kristallisierte bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 28 % eine fein kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 96°C aus, während aus der Mutterlauge unter Eiskühlung in einer Ausbeute von 61 % eine grob kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 80°C gewonnen wurde. Die hier offenbar gelungene Trennung der beiden Diastereomeren cis-39 und trans-39 des N-Tosylderivates durch fraktionierte Kristallisation führte zu Überlegungen, welche letztlich die Trennung der beiden Diastereomeren cis-9 und trans-9 (siehe 3.3.3., S.48) ermöglichten.

Legt man die im Abschnitt 3.3.3. gemachten Erfahrungen bei den spektroskopischen Untersuchungen und das Ergebnis der anschließend durchgeführten Dieckmann-Cyclisierung zu Grunde, muß die höher schmelzende Verbindung dem Enantiomerenpaar mit der Konfiguration 1R, 3S (bzw. 1S, 3R) = trans-39 und die niedriger schmelzende dem Enantiomerenpaar mit der Konfiguration 1R, 3R (bzw. 1S, 3S) = cis-39 zugeordnet werden.

Wie bei den IR-Spektren von cis-9 und trans-9 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den IR-Spektren von cis-39 und trans-39 (Abb.27 und 28) besonders im Fingerprintbereich und in der Lage der Estercarbonylschwingungen. Während das Spektrum von cis-39 bei 1710/cm eine einzelne Absorptionsbande mit einer leichten Schulter aufweist, ergeben die in ihrer sterischen Lage stark unterschiedlichen Estercarbonylgruppen des Enantiomerenpaares trans-39 (ebenso wie trans-9) zwei C=O-Valenzschwingungsbanden bei 1725 und 1750/cm.

In den ¹H-NMR-Spektren von cis-39 und trans-39 (Abb.29 und 30) fallen besonders die Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Tripletts (6H) und der Quartetts (4H) der Ethylgruppen und die unterschiedliche Lage der Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen auf.

Während die Protonen der Ethylgruppen von cis-39 nur ein

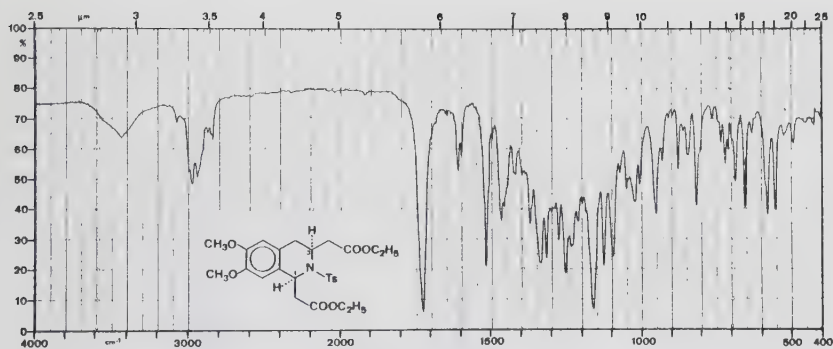


Abb.27: IR-Spektrum von cis-39 (KBr)

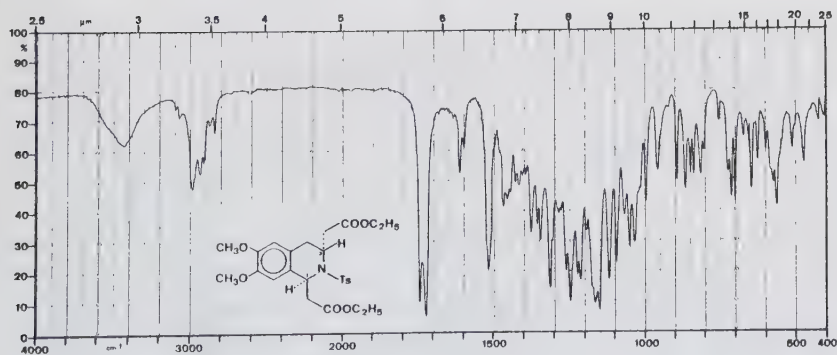


Abb.28: IR-Spektrum von trans-39 (KBr)

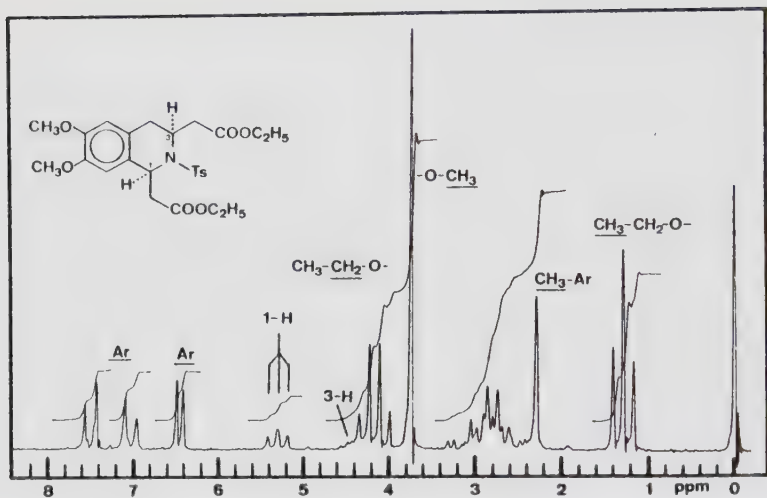


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum von cis-39 (CDCl_3)

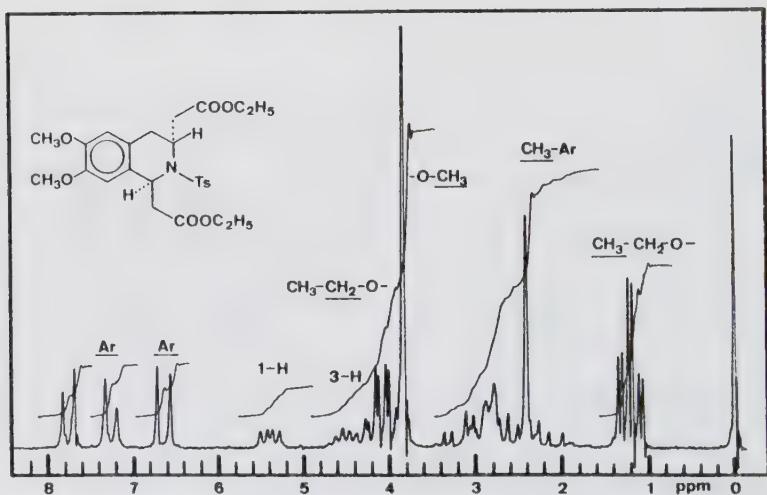
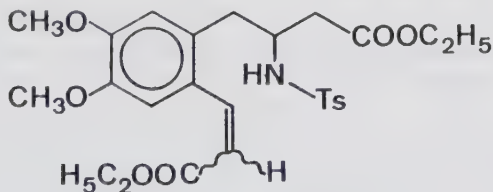


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von trans-39 (CDCl_3)

Triplet bei $\delta = 1.27$ ppm und ein Quartett bei $\delta = 4.17$ ppm zeigen, werden für die entsprechenden Protonen von trans-39 jeweils zwei Resonanzsignale beobachtet, die sich in ihrer chemischen Verschiebung um 0.05 ppm unterscheiden. Die Brückenkopffprotonen von cis-39 am C-5 und C-1 werden bei $\delta = 5.33$ bzw. 4.43 ppm registriert, während die entsprechenden Signale von trans-39 bei $\delta = 5.40$ bzw. 4.50 ppm beobachtet werden.

Der anschließende Versuch der Dieckman-Cyclisierung von cis-39 und trans-39 unter den im Abschnitt 3.3. (s.S.46) beschriebenen Reaktionsbedingungen führte sowohl bei Einsatz von cis-39 als auch von trans-39 in keinem Fall zu einem Cyclisierungsprodukt.

Dagegen wurde nach dem Aufarbeiten der Rohprodukte aus Methanol immer eine kristalline Substanz gewonnen (Schmp. 110°C), die auf Grund der spektroskopischen Befunde und der Elementaranalyse der Struktur 40 zugeordnet werden konnte.



40

Statt der Cyclisierung zu einem β -Ketoester, der durch Hydrolyse und Decarboxylierung zu 41 umgesetzt werden sollte, führte der Angriff der starken Base Natriumhydrid an der Methylengruppe der Seitenkette in 1-Stellung zu einer Ringöffnung des Isochinolingerüsts. Offensichtlich ist die Basizität des N-Atoms bei Cyclisierungen zu 4-Piperidonen nach der Dieckmann-Variante von ausschlaggebender Bedeutung. Auf eine genaue Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurde jedoch verzichtet.

Wegen des Mißerfolges bei diesem Syntheseweg wurde später, als das Aminoketon 32 zur Verfügung stand, durch Tosylierung dieser Verbindung das N-Tosylderivat 41 in guten Ausbeuten (85-90 %) erhalten. (Spektroskopische Daten siehe experimenteller Teil).

3.5.3.2. Darstellung von 2-Cyan-2-[3'-(7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonanyliden)]essigsäureethylester (42)

Die Knoevenagel-Kondensation zum Alkyldenderivat 42 war, ebenso wie die Kondensation zum Alkyldenderivat 36, mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Auch bei dieser Verbindung konnte erst durch 15fachen Überschuß der Methylenkomponente und langen Reaktionszeiten von 100 h eine Ausbeute von 55 % erzielt werden. Weitere Variationen von Reaktionsbedingungen, wie Konzentrationserhöhung der Methylenkomponente und Reaktionszeiten von bis zu 200 h brachten keine Erhöhung der Ausbeute.

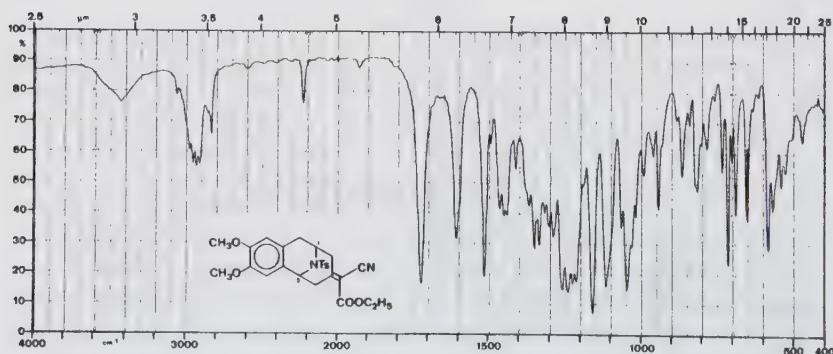


Abb. 31: IR-Spektrum von 42 (KBr)

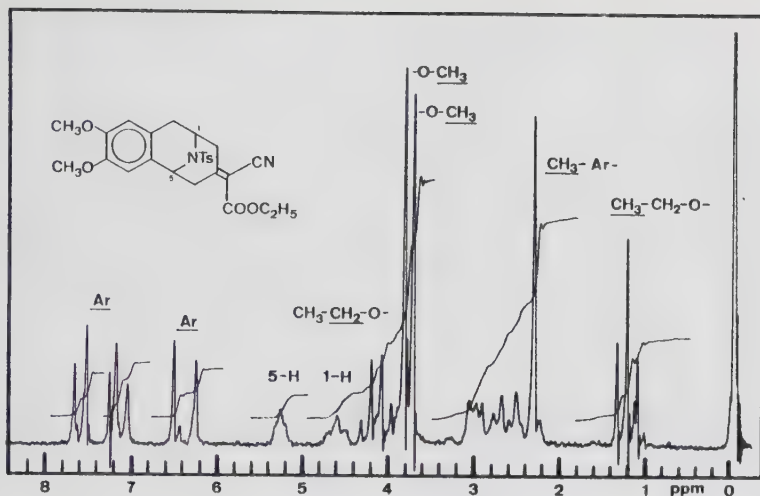


Abb.32: ^1H -NMR-Spektrum von 42 (CDCl_3)

Das IR-Spektrum von 42 (Abb.31) zeigt bei 2230/cm die für eine konjugierte Nitrilgruppe relativ schwache Absorptionsbande. Die starken Banden der Estercarbonylgruppe und der C-C-Doppelbindung erscheinen bei 1725 bzw. 1610/cm.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 42 (Abb.32) werden die Resonanzsignale der Brückenkopfprotonen am C-5 und C-1 durch den -I-Effekt der Toluolsulfonylgruppe im Verhältnis zum Alkylidenderivat 36 stark zu tieferem Feld auf die Werte $\delta = 5.33$ und 4.67 ppm verschoben.

3.5.3.3. Versuch einer 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid an das Alkylidenderivat 42

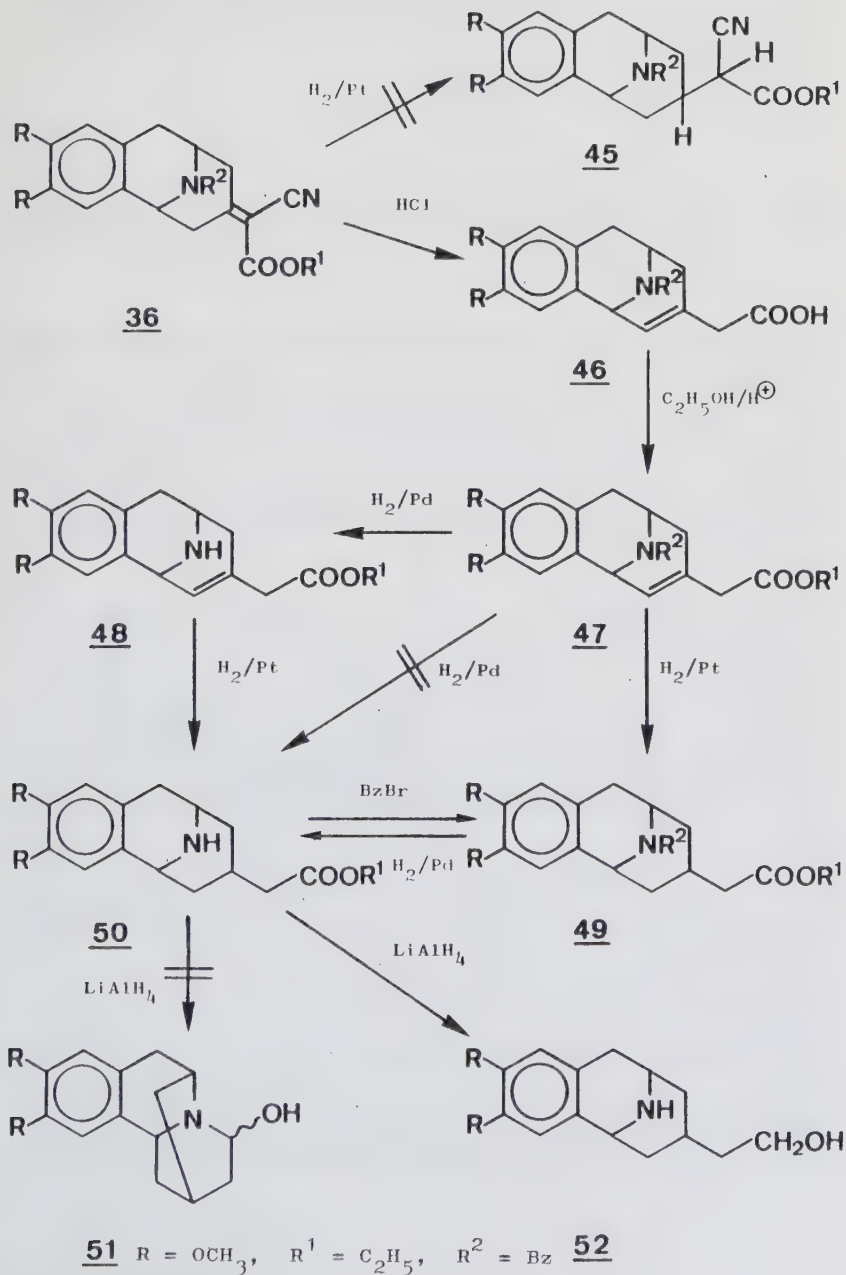
Wie schon beim Versuch der 1,4-Addition an das Alkylidenderivat 36 scheiterten alle Versuche einer Addition von Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid an die C-C-Doppelbindung des Alkylidensystems 42. Da der Mißerfolg dieser Reaktion nicht mehr auf die Basizität des N-Atoms zurückgeführt werden konnte, mußten sterische Faktoren für die Reaktionsträgheit des Systems verantwortlich sein. Geht man davon aus, daß 1,4-Additionen über einen cyclischen Übergangszustand formuliert werden können, eine Annahme, die allerdings nicht immer bestätigt werden konnte¹²¹⁾, ist offensichtlich das Raumangebot für diesen Übergangszustand bei der Verbindung 42 sowohl für einen endo- als auch für einen exo-Angriff des Grignard-Reagenzes nicht groß genug.

3.5.4. Weitere Untersuchungen zur Darstellung eines tricyclischen α -Carbinolamins vom Typ B

Da die 1,4-Addition an die Alkylidenderivate 36 und 42 und damit die Einführung eines endo oder exo stehenden Substituenten nicht gelang, wurden die Untersuchungen mit der in Stellung 3 unsubstituierten Verbindung durchgeführt. BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ hatten zwar die Notwendigkeit eines Substituenten in Stellung 4 des von ihnen bearbeiteten Piperidingerüstes postuliert, wegen der grundsätzlich unterschiedlichen sterischen Verhältnisse des in dieser Arbeit untersuchten Ringgerüstes schienen trotzdem Cyclisierungsversuche zu einem tricyclischen α -Carbinolamin des Typs B interessant, die diese Forderung nicht erfüllten. Die Reaktionen, die in diesem Zusammenhang durchgeführt wurden, zeigt das Formelschema XVIII.

121) R.F.CHURCH, R.E.IRELAND und R.D.SHRIDHAR, J.Org.Chem. 27,707(1962)

Formelschema XVIII:



Die Hydrierung des Alkylidenderivates 36 zur reduzierten Verbindung 45 gelang nicht. Deshalb sollte der Syntheseversuch zum α -Carbinolamin 51 über die Substanzen 46 bis 50 durchgeführt werden.

3.5.4.1. Darstellung von 3-Ethoxycarbonylmethyl-3,4-dehydro-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo-[3.3.1]nonan (47)

Die Hydrolyse des Cyanessigsäurerestes von 36 zur ungesättigten Aminosäure 46 erfolgte durch 24 stdg. Erhitzen mit 17proz. Chlorwasserstoffsäure. Das Rohprodukt von 46 wurde direkt für die nächste Reaktion eingesetzt, bei der durch Veresterung in ethanolischer Schwefelsäure der Aminoester 47 in Ausbeuten von 53-58 % über beide Reaktionsschritte (Schmp. 103°C) erhalten wurde.

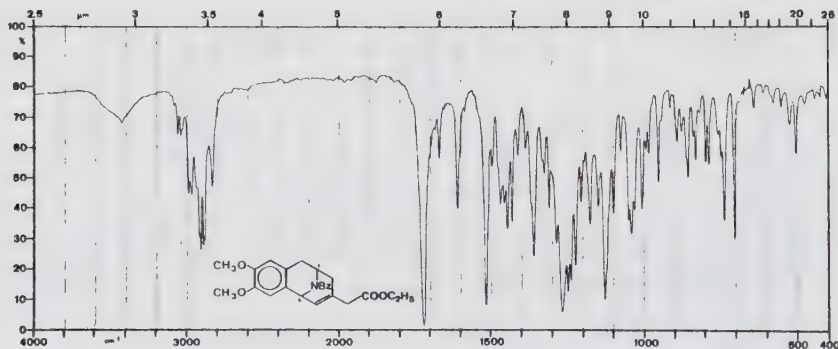


Abb.33: IR-Spektrum von 47 (KBr)

Das IR-Spektrum von 47 (Abb.33) zeigt im 6μ Bereich die starke Bande der Estercarbonylgruppe bei $1720/\text{cm}$, die Absorption des Aromaten bei $1610/\text{cm}$ und eine schwache Bande der C-C-Doppelbindung bei $1670/\text{cm}$. Die Lage und die relative Intensität der

C=C-Valenzschwingung spricht nicht für einen α,β -ungesättigten Ester. Offensichtlich führt die saure Hydrolyse unter Umlagerung der intermediär gebildeten Aminosäure mit exocyclischer Doppelbindung zur Aminosäure 46 mit endocyclischer Doppelbindung. Die Umlagerung war nicht unerwartet, da dieselbe Beobachtung schon von einigen Autoren sowohl bei Piperidinderivaten^{89, 120)} als auch bei Cyclohexanderivaten¹²²⁻¹²⁴⁾ gemacht worden war. Eine Bestätigung der Ergebnisse des IR-Spektrums brachte das ^1H -NMR-Spektrum von 47.

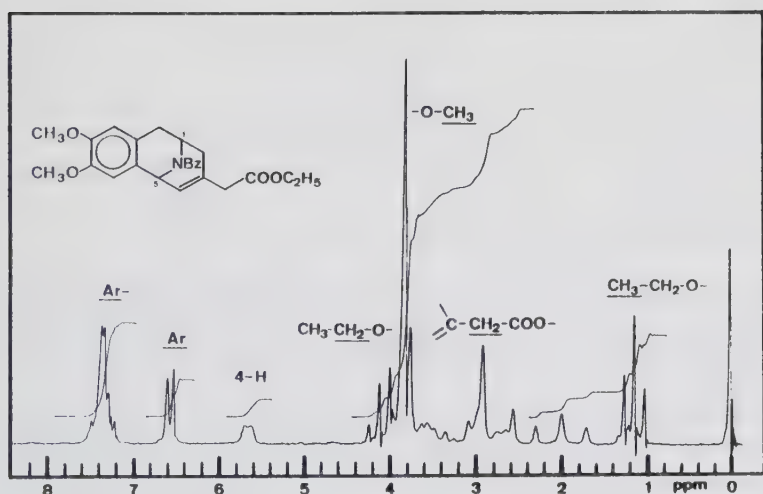


Abb. 34: ^1H -NMR-Spektrum von 47 (CDCl_3)

- 122) G.A.R.KON und R.P.LINSTEAD, J.Chem.Soc.(London) 1929, 1269
 123) P.COPPENS, E.GILAV, J.HERLING und J.SHABTAI, J.Am.Chem.Soc. 87, 4111 (1965)
 124) N.L.ALLINGER, J.A.HIRSCH, M.A.MILLER und I.J.NYMINSKI, J.Am.Chem.Soc. 90, 5773 (1968)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 47 (Abb.34) erscheint im olefinischen Bereich bei $\delta = 5.67$ ppm das Signal für das Proton an der C-C-Doppelbindung. Das Singulett bei $\delta = 2.90$ ppm wird der Methylengruppe in der Seitenkette zugeordnet.

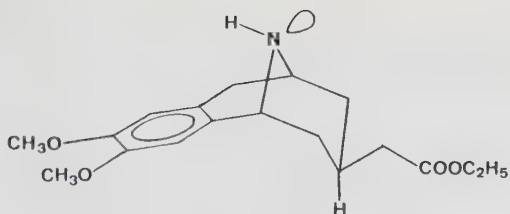
3.5.4.2. Katalytische Hydrierung der C-C-Doppelbindung und Debenzylierung der Verbindung 47 zum gesättigten Aminoester 50

Für die katalytische Hydrierung von C-C-Doppelbindungen und die Hydrogenolyse von N-Benzylverbindungen hat sich in der Praxis Palladium als Katalysator bewährt¹²⁵⁾. Je nach sterischer Behinderung konnten bei der Hydrierung der Doppelbindung von 47 durch exo- oder endo-Angriff des Wasserstoffs zwei verschiedene Isomere von 50 erwartet werden, in denen der Substituent am C-3 entweder die endo- (endo-50) oder die exo- (exo-50) Stellung einnehmen konnte (s.S.95).

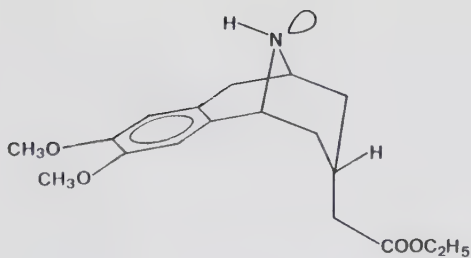
Da für den Ringschluß zum α -Carbinolamin 51 nur die Verbindung exo-50 geeignet war, war der Verlauf der Hydrierung von ausschlaggebender Bedeutung für den weiteren Syntheseweg.

Die katalytische Hydrierung und Hydrogenolyse von 47 wurde in Eisessig mit Palladium/Kohle als Katalysator bei Normaldruck versucht. Nach 24 h konnte keine Wasserstoffaufnahme mehr beobachtet werden, obwohl nur 60 % der berechneten Menge aufgenommen worden war. Die Aufarbeitung des Rohproduktes führte zum Hydrochlorid (Schmp. 221°C) einer Verbindung, die im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) noch das Resonanzsignal des olefinischen Protons der C-C-Doppelbindung, nicht aber die Signale der Benzylaromatenprotonen zeigte. Wie auch das IR-Spektrum und die Elementaranalyse zeigte, war nur Hydrogenolyse

125) Ref.42, S.40ff., S.139ff.



exo-50



endo-50

der Benzylgruppe zu dem ungesättigten Aminoester 48, nicht aber beide erwarteten Reaktionen zugleich abgelaufen.

Durch die Hydrierung der Doppelbindung von 48 mit Platin als Katalysator in ethanolischer HCl-Lösung konnte der Aminoester 50 trotzdem in einer Ausbeute von 71 % (bezogen auf 47) erhalten werden (Schmp. 197°C, Hydrochlorid).

3.5.4.3. Versuch der Cyclisierung des Aminoesters 50
zum α -Carbinolamin 51

Bei der LiAlH_4 -Reduktion des Aminosäureesters 50 wurde analog BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ eine etherische Lösung des Esters in eine etherische Lösung mit überschüssigem LiAlH_4 getropft. Wie bei den oben genannten Autoren bildete sich an der Eintropfstelle ein weißer, sich zusammenballender Niederschlag, der schließlich am Glasrührer und an der Wandung des Glaskolbens festhaftete. Nach dem Zersetzen des Ansatzes mit der berechneten Menge Natronlauge wurde der körnige Niederschlag der Hydroxide abgetrennt. Bei der Aufarbeitung der resultierenden etherischen Lösung wurde ein hochviskoses Öl gewonnen, in dessen Rohprodukt-IR-Spektrum keine Carbonylabsorption mehr zu beobachten war, das aber auch nicht die von BOCHOW, SCHNEIDER und HUND^{51, 118a)} beobachtete charakteristische Absorption zwischen den C-H-Schwingungen und $2300/\text{cm}$ zeigte.

Auch im ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte kein Signal des X-Teils eines ABX-Spektrums registriert werden, das für den Fall des Ringschlusses zum α -Carbinolamin 51 für das $>\text{N}-\text{CH}(\text{OH})$ -Proton im Bereich zwischen 4 und 5 ppm erwartet werden mußte.

Der offensichtlich entstandene Aminoalkohol 52 wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen ($K_{p_{0.2}} 260^\circ\text{C}$) und konnte in einer Ausbeute von 88 % gewonnen werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Aminoalkohols 52 (Abb.35) werden das Triplet der Methylengruppen in der Seitenkette bei $\delta = 3.47$ ppm und die Protonen der OH- und NH-Gruppe, die mit D_2O austauschbar sind, bei $\delta = 2.33$ ppm registriert.

Die Tatsache, daß ein direkter Ringschluß des Aminoesters 50 zum α -Carbinolamin 51 nach dem von BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ beschriebenen Mechanismus nicht durchzuführen war, konnte verschiedene Gründe haben.

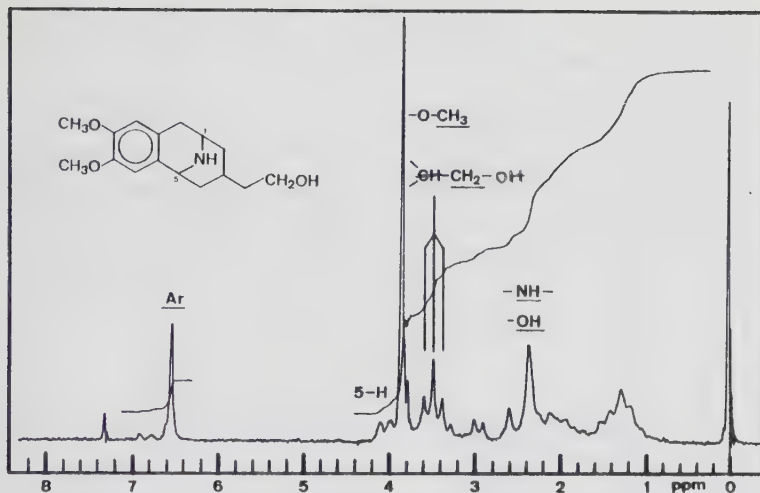


Abb. 35: ^1H -NMR-Spektrum von 52 (CDCl_3)

Einmal konnte vermutet werden, daß der von diesen Autoren postulierte Substituent in Stellung 3 des Ringgerüsts von 50 absolut notwendig für die Bildung eines stabilen α -Carbinolamins war. Diese Überlegungen wurden unter anderem durch die Arbeiten von PALEČEK und SKĀLA¹²⁶⁾ untermauert, die auch in 4-Stellung unsubstituierte 4-Piperidylessigsäureester zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduziert hatten.

Zum zweiten war auch die Konfiguration am C-3 des Aminoesters 50 nicht bekannt.

Bevor jedoch Untersuchungen über die Konfiguration am C-3 des Aminoesters 50 bzw. des Aminoalkohols 52 angestellt wurden, schien noch ein Reaktionsweg interessant, der über eine Hydrierung der C-C-Doppelbindung von 47 zum Aminoester 49 und dann durch Debenzylierung zu 50 führen sollte. Diese Re-

126) J. PALEČEK und V. SKĀLA, Collect. Czech. Chem. Commun. 31, 4432 (1966)

aktionsfolge war deswegen von Interesse, weil sich ja prinzipiell der Angriff des Wasserstoffs (exo oder endo) bei den Verbindungen 47 und 48 unterscheiden konnte.

Wie sich jedoch zeigte, war auch der auf diesem Reaktionsweg erhaltene Aminoester 50, der im übrigen in allen spektroskopischen Daten mit dem schon bekannten Aminoester 50 übereinstimmte, nicht zum α -Carbinolamin 51 zu cyclisieren. Um den Reaktionsverlauf bei der LiAlH_4 -Reduktion von 50 zu klären, mußte deshalb die Konfiguration am C-3 festgestellt werden.

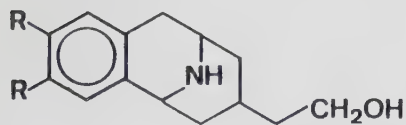
3.5.5. Untersuchungen über die Konfiguration am C-3 des Aminoalkohols 52

Das ^1H -NMR-Spektrum von 52 ließ keine Aussage über die exo- oder endo-Stellung des β -Hydroxyethylrestes zu. Auch eine Untersuchung mit Hilfe des paramagnetischen Shiftreagenzes $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ die chemische Verschiebung des Protonensignals am C-3 festzustellen und durch Messung der Halbhöhenbreite¹²⁷⁾ eine Aussage über die sterische Lage dieses Protons zu treffen, erschien wegen des komplizierten Spektrums im Bereich $\delta = 1$ bis 3 ppm nicht erfolgversprechend, da eine zweifelsfreie Zuordnung des Signals nicht möglich schien. Aus diesem Grund sollte eine Konfigurationsbestimmung auf chemischem Wege durchgeführt werden. Dabei wäre durch einen Ringschluß zu den Chinolizin-Derivaten 54 und 57, Verbindungen, die auch schon von YONEDA⁴³⁾ beschrieben wurden, die exo-Stellung des β -Hydroxyethylrestes am C-3 bewiesen. Die in diesem Zusammenhang durchgeführten Reaktionsschritte zeigt das Formelschema XIX.

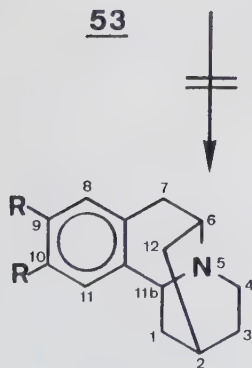
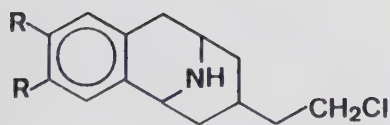
127) H. FELTKAMP und N.C. FRANKLIN, Angew. Chem. 77, 798 (1965)

Formelschema XIX:

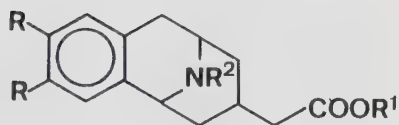
Reaktionsweg A



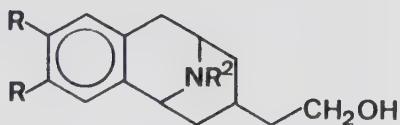
SOCl_2



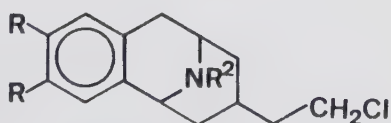
Reaktionsweg B



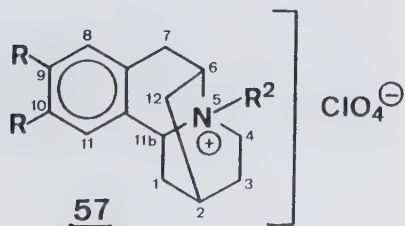
LiAlH_4



SOCl_2



TsCl/Pyridin



$\text{R} = \text{OCH}_3$

$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$

$\text{R}^2 = \text{Bz}$

3.5.5.1. Versuch der Darstellung von 9,10-Dimethoxy-1,2,3-4,6,7-hexahydro-2,6-methano-11b(H)-benzo[a]-chinolizin (54)

Der Aminoalkohol 52 wurde in Chloroform mit Thionylchlorid zum 3- β -Chlorethyl-7,8-dimethoxy-11-azabenzof]bicyclo-[3.3.1]nonan (53) umgesetzt und in einer Ausbeute von 89,7 % als Pikrat kristallin erhalten (Schmp. 215°C). Der Versuch, dieses Halogenid 53 nach PALEČEK und SKÁLA¹²⁶⁾ in wäßriger Natronlauge zum Chinolizinderivat 54 zu cyclisieren, schlug fehl. Bei Verlängerung der Reaktionszeit konnte lediglich der Aminoalkohol 52 zurückgewonnen werden. Auch Cyclisierungsversuche in aprotischen Lösungsmitteln konnten nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Bei diesen Versuchen wurde jeweils nicht umgesetztes Ausgangshalogenid 53 zurückerhalten.

Da eine Synthese des Chinolizinderivates 54 nach der im Formelschema XIX (Reaktionsweg A) beschriebenen Variante nicht möglich war, sollte die im Reaktionsweg B beschriebene Reaktionsfolge untersucht werden.

3.5.5.2. Versuch der Darstellung von 5-Benzyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2,6-methano-11b(H)-benzo[a]chinolizin-perchlorat (57)

Für den Cyclisierungsversuch zu 57 wurde der benötigte Aminoalkohol 55 durch LiAlH₄-Reduktion aus dem Aminoester 49 als Pikrat in einer Ausbeute von 86 % erhalten. Der Ringschlußversuch zum Chinolizinderivat 57 wurde nach zwei Reaktionsvarianten untersucht, die beide nicht zum Erfolg führten. Beim Austausch der OH-Gruppe des Aminoalkohols 55 mit Thionylchlorid zur β -Chlorethylverbindung 56 und Ringschlußversuch nach Lit.¹²⁵⁾ konnte nur der Aminoalkohol 55 zurückerhalten werden, während bei der Cyclisierungsvariante mit

p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin, die von einigen Autoren^{43, 128-130)} beschrieben wird, kein Reaktionsprodukt gewonnen werden konnte.

Auf Grund der Befunde der im Abschnitt 3.5.5. bearbeiteten Synthesen konnte mit einiger Sicherheit geschlossen werden, daß die für einen Ringschluß unbedingt notwendige exo-Stellung der Seitenkette in Position 3 des Ringgerüsts von 50 nicht gegeben war.

Eine Aussage über die Stabilität und den Reaktionsweg zu dem α -Carbinolamin 51 nach dem von BOCHOW und SCHNEIDER⁵¹⁾ beschriebenen Reaktionsmechanismus konnte daher nicht getroffen werden.

Wegen des langwierigen Syntheseweges und des dadurch bedingten Substanzmangels mußte auf eine Synthese des Aminoesters exo-50 durch andere Hydrierreagenzien im Rahmen dieser Arbeit verzichtet werden.

128) W. SCHNEIDER, B. LANG und F. SCHUMANN, Arch. Pharm.
308, 365 (1975)

129) W. SCHNEIDER, B. LANG und F. SCHUMANN, Arch. Pharm.
309, 447 (1976)

130) F. GALINOVSKY und H. NESVABDA, Monatsh. Chem. 85, 1300
(1954)

4. Zusammenfassung

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit war es, das benzaniellierte Granatanon-System A (s.S.14) darzustellen, das mit dem Benzomorphanringsystem strukturisomer ist. Durch chemische Umsetzungen an diesem Molekül sollten für ein pharmakologisches Screening auf analgetische Wirksamkeit verschiedene Verbindungen synthetisiert werden.

Es erschien aussichtsreich, das System A über eine Dieckmann-Cyclisierung eines in 1,3-Stellung disubstituierten Tetrahydroisochinolinderivats darzustellen, dessen Seitenketten cis-Konfiguration aufweisen mußten. Da die Synthese einer derartigen Verbindung über eine Bischler-Napieralski Reaktion führen sollte, wurde, um größere Ausbeuten zu erzielen, für die Substituenten R^1 und R^2 des Ringsystems A die CH_3O -Gruppe gewählt.

Ein zunächst durchgeführter Syntheseweg (s.S.19ff.), der ausgehend von dem α -Aminoester 4 über das Amid 5 durch eine Bischler-Napieralski Reaktion zum Tetrahydroisochinolin 6 führte, schlug fehl, da es nicht gelang, die konjugierte Doppelbindung von 6 zu hydrieren.

Auf Grund dieses Mißerfolges wurde deshalb versucht, das gewünschte Tetrahydroisochinolin 2, ausgehend von dem β -Aminoester 14 bzw. dem N-benzylierten β -Aminoester 24, zu synthetisieren. Der β -Aminoester 14 konnte auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden. Ausgehend von der N-Acetylamino-säure 2 führte der erste Weg durch eine Arndt-Eistert Kettenverlängerung über die Zwischenstufen 10-13 (s.S.29ff.) nur zu einer schlechten Ausbeute (15 %) des β -Aminoesters 14.

Wegen des weiteren langwierigen Syntheseweges wurde daher ein effektiverer Reaktionsweg gesucht. Dabei schien eine andere Möglichkeit zur Darstellung von β -Aminoestern besonders aussichtsreich, die ausgehend von einem β -Ketoester durch Einführung von stickstoffhaltigen Gruppen und anschließender Reduktion zu β -Aminoestern führt. Der für diese Reak-

aktion notwendige β -Ketoester 17 konnte in guten Ausbeuten dargestellt werden (s.S.35). Die Einführung geeigneter stickstoffhaltiger Gruppen in diese Verbindung bereitete einige Schwierigkeiten. Bei dem Versuch, das Hydrazon 18 des β -Ketoesters 17 zu synthetisieren (s.S.36), wurde selbst bei Temperaturen von 0°C immer eine Cyclisierung zum entsprechenden Pyrazolin-Derivat beobachtet, das durch Umsetzung mit Aceton als Pyrazolin-Derivat 19 identifiziert wurde. Auch die Versuche, das Oxim 20 von 17 darzustellen, schlugen fehl (s.S.37).

Eine geplante Reduktion des β -Ketoesters 17 zu 21, Austausch der OH-Gruppe gegen Halogen und Substitution des Halogens durch die Aminogruppe scheiterte schon beim ersten Reaktionsschritt (s.S.37).

Da diese in der Literatur genannten Verfahren zur Darstellung von β -Aminoestern über β -Ketoester nicht zu realisieren waren, wurde versucht, durch einen neuen Reaktionsweg, der über einen β -Enaminoester des β -Ketoesters 17 führen sollte, die β -Aminoester 14 und 24 zu erhalten. Zwar gelang eine direkte Kondensation von 17 mit Ammoniak nicht, dagegen konnte mit Benzylamin der Enaminoester 23 dargestellt werden (s.S.38). Die anschließende Hydrierung der Doppelbindung von 23 führte bei Einsatz von Pd/Kohle als Katalysator unter gleichzeitiger Hydrogenolyse der Benzylgruppe zu 14 und bei Einsatz von Pt/Kohle zu 24 (s.S.42).

Der auf diesem Weg direkt erhaltene β -Aminoester 24 wurde mit Malonsäurediethylester bzw. Malonsäureethylesterchlorid zu Amid 25 umgesetzt und nach Bischler-Napieralski in guten Ausbeuten (75 %) zum Tetrahydroisochinolinderivat 26 cyclisiert (s.S.44).

Die Hydrierung der Doppelbindung von 26 zum Tetrahydroisochinolin 9 führte zum Gemisch der Diastereomeren cis-9 und trans-9 (s.S.45). Da die Dieckmann-Cyclisierung des Diastereomergemisches zum Aminoketon 28 nur zu einer geringen Ausbeute (15-18 %) führte (s.S.46ff.), wurde eine Trennung der beiden Diastereomeren über die Benzoxycarbonylverbindungen

cis-30 und trans-30 durchgeführt (s.S.48ff.). Der Anteil des cis-Enantiomerenpaares lag bei ca. 65 %. Durch Abspaltung des Benzoxycarbonylrestes und anschließende Benzilylierung wurden die Enantiomerenpaare cis-9 und trans-9 erhalten, mit denen aus dem Rohproduktgemisch nach der Hydrierung von 26 durch Animpfen eine fraktionierte Kristallisation der Diastereomeren erreicht werden konnte (s.S.55).

Die anschließende Dieckmann-Cyclisierung von cis-9 führte in 58proz. Ausbeute zu dem Aminoketon 28 (s.S.59).

Für das pharmakologische Screening wurden neben dem N-Benzylaminoketon 28 noch 3 Verbindungen synthetisiert. Der N-Benzylaminoalkohol 31 wurde durch Reduktion mit Natriumborhydrid aus 28 dargestellt (s.S. 62). Des weiteren wurden noch die entsprechenden N-Methylderivate 34 und 35 synthetisiert. Das für diese Reaktionen als Ausgangsverbindung benötigte Aminoketon 33 wurde sowohl durch Dieckmann-Cyclisierung des Tetrahydroisochinolin-Derivates cis-29 als auch durch Debenzilylierung von 28 erhalten. Durch Methylierung mit Methyljodid konnte das Aminoketon 34 und durch Reduktion von 34 mit Natriumborhydrid der Aminoalkohol 35 erhalten werden (s.S. 66ff.).

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte versucht werden, das tricyclische α -Carbinolamin vom Typ B (s.S.70) aufzubauen. Mit dieser Untersuchung sollte ein Beitrag zur Synthese von Alkaloidteilstrukturen geleistet werden, die in diesem Fall zu dem Aufbau des Chinolizidin-Gerüsts B führen sollte, welches ein wichtiger Baustein z.B. des Naturstoffes Ajmalin ist.

Als eine für die Verwirklichung des Vorhabens geeignete Schlüsselsubstanz wurde das Aminoketon 28 angesehen. Es war geplant, durch chemische Umsetzungen an diesem Molekül in Position 3 des Ringgerüsts einen geeigneten exo-ständigen C_2 -Körper einzuführen, um dann einen Ringschluß zum Chinolizidin-Derivat B zu versuchen. Dabei wurde zunächst versucht, noch einen zusätzlichen endo-ständigen Substituenten in 3-Stellung ein-

zuführen, der von einigen Autoren als essentiell für die Bildung eines stabilen, einfachen α -Carbinolamins angesehen wird.

Eine geeignete Ausgangsverbindung für dieses Vorhaben schien die Alkylidenverbindung 36 zu sein, die aus 28 durch eine Knoevenagel-Kondensation mit Cyanessigsäureethylester dargestellt wurde (s.S. 76). Der anschließende Versuch, durch 1,4-Grignard-Addition mit Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid in 3-Stellung des Ringgerüsts den Phenyl- bzw. Methylrest einzuführen, schlug jedoch fehl (s.S. 78).

Da einige Autoren der Basizität des Stickstoffs in Position 11 eine entscheidende Bedeutung für das Gelingen einer 1,4-Grignard-Addition zumessen, wurden die gleichen Versuche mit der N-Tosylverbindung 42 durchgeführt. Ein Versuch, das hierfür benötigte N-Tosylketon 41 durch Dieckmann-Cyclisierung aus dem N-Tosyl-tetrahydroisochinolin cis-39 zu erhalten, schlug fehl. Es wurde lediglich eine Ringöffnung des Tetrahydroisochinolingerüsts zu der Verbindung 40 beobachtet (s.S. 87).

Durch Tosylierung des Aminoketons 32 konnte 41 jedoch in guter Ausbeute (85-90 %) erhalten werden (s.S. 88).

Nach der Darstellung der Alkylidenverbindung 42 aus 41 durch Kondensation mit Cyanessigsäureethylester führten auch bei dieser Verbindung Additionsversuche mit Phenylmagnesiumbromid und Methylmagnesiumiodid zu keinem Ergebnis (s.S. 90).

Da die Einführung eines geeigneten C_2 -Körpers und eines zusätzlichen Substituenten in 3-Stellung des Ringgerüsts von 28 nicht mehr möglich schien, wurde bei weiteren Untersuchungen auf einen zusätzlichen Substituenten in Position 3 verzichtet.

Um eine Ethoxycarbonylmethylgruppe als Seitenkette in 3-Stellung zu erhalten, wurde das Alkylidenderivat 36 zur Aminosäure 46 hydrolysiert und mit Ethanol zum Aminoester 47 verestert. Durch Hydrierung der Doppelbindung und Hydrogenolyse der

Benzylgruppe wurde der Aminoester 50 erhalten (s.S.94).

Bei der anschließenden LiAlH_4 -Reduktion von 50 konnte jedoch kein Ringschluß zum tricyclischen α -Carbinolamin 51 beobachtet werden sondern nur eine Reduktion der Estercarbonylgruppe zum Aminoalkohol 52 (s.S. 96).

Da nur der Aminoester exo-50 einen Ringschluß eingehen konnte, wurde bei weiteren Untersuchungen die Konfiguration am C-3 des Ringgerüsts von 50 bestimmt.

Der Beweis, ob es sich bei dem Aminoester 50 um exo-50 oder um endo-50 handelte, sollte durch Ringschlußversuche zu den Chinolizidinderivaten 54 und 57 erbracht werden. Da es mit den Verbindungen 53, 55 und 56 (s.S.100) nicht gelang, diese Derivate zu erhalten, mußte angenommen werden, daß es sich bei dem synthetisierten Aminoester um endo-50 handelte. Versuche, mit Hilfe anderer Hydrierreagenzien bei dem Schritt 47 zu 50 den Aminoester exo-50 darzustellen, wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt.

Die Ergebnisse des pharmakologischen Screenings, die bis zur Drucklegung dieser Arbeit noch nicht vorlagen, müssen zu einem späteren Zeitpunkt in einer Veröffentlichung diskutiert werden.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

KOFLER-Heiztischmikroskop der Fa.Reichert (Wien)
(alle Werte unkorrigiert)

IR-Spektren:

BECKMANN-Spektrophotometer Mod.4240

¹H-NMR-Spektren:

VARIAN-Kernresonanzspektrophotometer Mod.T-60

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Chemische Verschiebung in δ (ppm); TMS = 0.00 ppm

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

Gaschromatogramm:

PERKIN-ELMER-Gaschromatograph Mod.F 22

5.2. Beschreibung der Versuche

3,4-Dimethoxybenzyl-acetamidomalonsäurediethylester (1)

Zu einer Natriumalkoholat-Lösung aus 5.75 g Natrium und 375 ml abs.Ethanol werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 54.3 g (0.25 mol) Acetamidomalonsäurediethylester und 46.7 g (0.25 mol) 3,4-Dimethoxybenzylchlorid gegeben. Die gelbe Lösung wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Natriumchlorids und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das zurückbleibende hochviskose Öl direkt zur nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

N-Acetyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-alanin (2)

Eine Suspension von 34.5 g (94 mmol, Rohprodukt) 1 in 75 ml 10proz. Natronlauge wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Lösung wird bis zur sauren Reaktion mit 3N-Salzsäure versetzt, 1 h am Rückfluß erhitzt und in einem Perforator 24 h mit 500 ml Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen des Extraktes über Na_2SO_4 und dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibt ein gelber Kristallbrei, der aus wenig CHCl_3 umkristallisiert wird.

Ausbeute: 18.0 g (71.6 %)

Schmp. 76°C (aus CHCl_3)

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (267,3)

Ber.: C 58.42 H 6.41 N 5.24

Gef.: C 58.48 H 6.33 N 5.20

IR (KBr): 1720 (COOH), 3350 cm^{-1} (NH)

3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alanin (2)

a) aus 1

Eine Suspension von 11.3 g (30.8 mmol) 1 in 50 ml 10proz. Schwefelsäure wird intensiv gerührt und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung des Reaktionsgemisches wird mit einer Lösung von 16.1 g (51 mmol) Bariumhydroxid $\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Wasser versetzt und das ausgefällte Bariumsulfat abzentrifugiert. Die überstehende wäßrige Lösung der Aminosäure 2 wird noch einmal filtriert und durch Abdestillieren des Wassers als Rohprodukt erhalten. Auf eine Reinigung der Aminosäure durch Ausfällen am isoelektrischen Punkt wird verzichtet und das Rohprodukt zur Darstellung des Aminoesters 4 eingesetzt.

Ausbeute: 4.5 g Rohprodukt (65 %)

b) aus 2

Eine Lösung von 5.0 g (18.7 mmol) 2 in 50 ml 10proz. Schwefelsäure wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Variante a. Auch dieses Produkt wird als Rohprodukt zur Darstellung des Aminoesters 4 eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-alaninethylester (4)

11.25 g (50 mmol, Rohprodukt) 2, 10 g Ethanol, 5 g konz. H_2SO_4 und 100 ml Chloroform werden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Nach dem Abkühlen der schwefelsauren Lösung wird 1 mal mit Eiswasser und anschließend 3 mal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Destillation des gelb gefärbten Rohprodukts im Vakuum wird ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 7.0 g (55 %)

Sdp. 160°C/1 Torr (Luftbad) (Lit.⁴³) Sdp. 170°C/20 Torr)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{19}NO_4$ (253.29)

Ber.: C 61.64 H 7.56 N 5.53

Gef.: C 61.53 H 7.63 N 5.49

IR (Film): 3340 und 3410 (NH_2), 1740 cm^{-1} (Ester-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.73 (m; 3H, Ar), 4.2 (q; 2H, $\underline{CH_2}$ - CH_3),
3.87 (s; 6H, OCH_3), 1.57 (s; 2H, NH_2),
1.2 (t; 3H, CH_2 - $\underline{CH_3}$)

N-Cyanoacetyl-3,4-dimethoxyphenylalaninethylester (5)

a)

Eine Lösung von 20.5 g (80.9 mmol) 4 in 50 ml Cyanessigsäureethylester wird unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff 20 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Cyanessigsäureethylesters verbleibt ein dunkelbraunes, hochviskoses Öl, das beim Reiben mit einem Glasstab fest wird. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Ether-Chloroform werden farblose Kristalle gewonnen.

Ausbeute: 10.9 g (42 %)

Schmp. 110°C (aus Ether/Chloroform)

b)

50 g (0.197 mol) 4 werden in 200 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 24.2 g (0.2 mol) N,N-Dimethylanilin versetzt. Anschließend wird die Lösung zum Sieden erhitzt, die Heizquelle entfernt und unter Rühren langsam 20.6 g (0.2 mol) Cyanacetylchlorid (Darstellung nach Lit.¹³¹) in 100 ml trockenem Chloroform so zugetropft, daß die Lösung leicht siedet. Nach weiterem 3 stdg. Erhitzen auf 61°C wird die Reaktions-

131) R.E.IRELAND und M.CHAYKOVSKY, Org.Synthesis 1961, 415

mischung abgekühlt, das ausgefallene N,N-Dimethylanilinhydrochlorid in Wasser gelöst und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird 3 mal mit 100 ml 10proz. Schwefelsäure und je 1 mal mit 100 ml Wasser und gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformphase mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Kristallbrei aus Ether/ CHCl_3 umkristallisiert.

Ausbeute: 53.6 g (85 %)

Schmp. 110°C (aus Ether/Chloroform)

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (320.34)

Ber.: C 59.99 H 6.29 N 8.74

Gef.: C 60.24 H 6.34 N 8.65

IR (KBr): 3300 (NH), 2260 (CN), 1730 und 1740 (Ester-CO),
1650 cm^{-1} (Amid-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.70 (m; 4H, Ar und NH), 4.83 (m; 1H, CH),
4.23 (q; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.87 (s; 6H, OCH_3),
3.37 (s; 2H, NC-CH_2), 3.10 (d; 2H, Ar- CH_2),
1.27 (t; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

1-Cyanomethylen-3-ethoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6)

5 g (16 mmol) 5 werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß portionsweise mit 15 g P_2O_5 versetzt. Anschließend wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, weitere 5 g P_2O_5 werden zugegeben, und abschließend wird 6 h auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine Mischung von NaHCO_3 und Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein orangefarbenes, hochviskoses Öl, das langsam durchkristallisiert.

Umkristallisation aus Chloroform/Ethanol liefert hellgelbe Nadeln.

Ausbeute: 3.0 g (65 %)

Schmp. 173°C (aus Chloroform/Ethanol)

Elementaranalyse: C₁₆H₁₈N₂O₄ (302.29)

Ber.: C 63.57 H 5.99 N 9.27

Gef.: C 63.30 H 6.05 N 9.33

IR-Spektrum: s.S. 25

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 26

2-Acetamido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-propionylchlorid (10)

26.7 g (0.1 mol) 2 werden in 300 ml trockenem Chloroform gelöst, bei 0°C portionsweise mit 20.8 g (0.1 mol) PCl₅ versetzt und 30 min gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des gebildeten Phosphoroxichlorids im Vakuum bei 30°C wird das Säurehalogenid direkt zur Darstellung des Diazoketons 11 eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

1-Diazo-3-acetamido-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-butanon-(2) (11)

Eine Lösung von 28.6 g (0.1 mol, Rohprodukt) 10 in einem Gemisch von 100 ml trockenem Benzol und 100 ml trockenem Diethylether wird bei 10°C in eine Diazomethanolösung getropft, die nach dem von DE BOER und BACKER¹³²⁾ angegebenen Verfahren aus 64.5 g (0.3 mol) Nitrosomethyltoluolsulfamid dargestellt wird. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei 0°C stehen gelassen und überschüssiges Diazomethan mit wenig Eisessig zerstört. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 30°C fällt das Rohprodukt des Diazoketons als dunkelbraunes, hochviskoses Öl an.

132) Th.J.De BOER und H.J.BACKER, Org.Syntheses 36, 16 (1956)

Ausbeute: 26.1 g Rohprodukt (89.7 %)

IR (Film): 2100 cm^{-1} ($-\overset{\ominus}{\text{CH}}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}|$)

3-Acetamido-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-buttersäureethylester
(12)

26.0 g (89.3 mmol, Rohprodukt) 11 werden in 200 ml Ethanol gelöst. Bei $55-60^{\circ}\text{C}$ gibt man einige Tropfen einer frisch bereiteten Aufschlämmung von Silberoxid in Ethanol hinzu, die man durch Fällern aus 10 ml 10proz. Silbernitratlösung mit Natronlauge, Absaugen, Waschen mit Wasser und Verrühren mit 30 ml Ethanol herstellt. Man bemerkt sofort N_2 -Entwicklung und Bildung eines Silberspiegels. Wenn die Stickstoffentwicklung nachläßt, gibt man noch einige Tropfen der Silberoxidaufschlämmung hinzu und erhitzt dann das Reaktionsgemisch 30 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Kristallbrei wird aus wenig Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 14.1 g (51 %)

Schmp. 93°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (309.35)

Ber.: C 62.12 H 7.49 N 4.53

Gef.: C 61.94 H 7.35 N 4.70

IR (KBr): 3320 (NH), 1730 (Ester-CO), 1640 cm^{-1} (Amid-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.73 (s; 3H, Ar), 6.33 (d, $\underline{\text{J}}$ = 9Hz; 1H, N-H), 4.17 (q; 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 3.87 (s; 6H, OCH_3), 2.47 (d, $\underline{\text{J}}$ = 6Hz; 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-COO}$), 1.93 (s; 3H, CH_3), 1.27 (t; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

3-Amino-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-buttersäure (13)

Eine Suspension von 14.0 g (45.2 mmol) 12 in 50 ml 10proz. Schwefelsäure wird intensiv gerührt und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung des Reaktionsgemisches wird mit einer Lösung von 16.1 g (51 mmol) Bariumhydroxid $\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ in 100 ml Wasser versetzt und das ausgefällte Bariumsulfat abzentrifugiert. Die überstehende wäßrige Lösung der Aminosäure 13 wird noch einmal filtriert und durch Abdestillieren des Wassers als Rohprodukt erhalten. Auf eine Reinigung der Aminosäure durch Ausfällen am isoelektrischen Punkt wird verzichtet und das Rohprodukt zur Darstellung des β -Aminoesters 14 eingesetzt.

Ausbeute: 7.1 g Rohprodukt (65.7 %)

3-Amino-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-buttersäureethylesterhydroperchlorat (14.HClO₄)

a)

7.1 g (29 mmol, Rohprodukt) 13, 10 g Ethanol, 5 g konz. H_2SO_4 und 100 ml Chloroform werden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Nach dem Abkühlen der schwefelsauren Lösung wird 1 mal mit Eiswasser und anschließend 3 mal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der hellbraune, ölige Rückstand wird mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäurelösung angesäuert und der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 5.5 g (51.6 %)

Schmp. 198°C (aus Ethanol)

b)

2.0 g (5.6 mmol) 23 werden in 50 ml Methanol gelöst und im

Reagenzglasautoklaven mit 1.25 g alkalischem, hochaktivem Raney-Nickel bei 60 at und 80°C 3 h hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert und der gelbe, ölige Rückstand mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäurelösung angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.8 g (87.4 %)

Schmp. 198°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{14}H_{22}NO_4]ClO_4$ (367.78)

Ber.: C 45.71 H 6.03 N 3.81 Cl 9.64

Gef.: C 45.94 H 6.13 N 3.90 Cl 9.57

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (Ester-CO)

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO/ $CDCl_3$): δ = 6.87 (m; 3H, Ar), 4.10 (q; 2H, O-CH₂-CH₃), 3.80 (s; 6H, OCH₃), 2.83 (d, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, CH-CH₂-CO), 2.57 (d, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H, Ar-CH₂), 1.20 (t; 3H, CH₂-CH₃)

3,4-Dimethoxyphenylelessigsäurechlorid (15)

19.6 g (0.1 mol) Homoveratrumsäure werden in 100 ml Chloroform gelöst und bei 0°C portionsweise mit 20.8 g (0.1 mol) Phosphorpentachlorid versetzt. Anschließend wird 30 min gerührt und dann das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Nach dem Abdestillieren des gebildeten Phosphoroxichlorids im Vakuum bei 60°C Wasserbadtemperatur wird das Rohprodukt des Säurechlorids direkt zur Darstellung des β -Ketoesters 17 eingesetzt, da sich 15 beim Destillieren im Vakuum zersetzt (Lit.¹³³).

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

133) A. PICTET und M. FINKELSTEIN, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 1985 (1909)

3,4-Dimethoxyphenylacetyl-malonsäureethylester-tert.-butylester (16)

a) Darstellung des Malonsäureethyl-tert.-butylesters

Malonsäuremonoethylester-Kaliumsalz:

In einem 4 l Dreihalskolben werden 400 g (2.5 mol) Malonsäurediethylester in 1400 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren wird hierzu während einer Stunde eine klar filtrierte Lösung von 140 g (2.5 mol) Kaliumhydroxid in 1400 ml Ethanol getropft. Danach wird noch 3 h gerührt und über Nacht stehengelassen. Der weiße Kristallbrei wird zum Sieden erhitzt (es entsteht eine leicht getrübbte Lösung), und beim Abkühlen kristallisiert das Kaliumsalz des Malonsäuremonoethylesters aus. Der Kristallbrei wird abfiltriert und getrocknet (Ausbeute: 355 g = 82.5 %).

Malonsäuremonoethylester:

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 355 g (2.1 mol) Monokaliumsalz in 200 ml Wasser werden unter Rühren 250 ml 31-proz. HCl getropft. Die Lösung, aus der wegen Übersättigung KCl ausfällt, wird 4 mal mit 500 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert (Ausbeute: 271 g Rohprodukt = 98 %).

Malonsäureethylester-chlorid:

In einem 2 l Dreihalskolben werden 271 g (2.05 mol) Malonsäuremonoethylester in 1000 ml wasserfreiem Ether gelöst und bei 0°C mit Hilfe eines Feststoff-Dosiertrichters nach Dr. Humbert (Hersteller NORMAG) langsam mit 427 g Phosphorpentachlorid versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel und das gebildete POCl_3 im Vakuum abdestilliert. Das entstandene rohe Säurechlorid wird dann im Vakuum mit trockenem Stickstoff als Schutzgas destilliert (Ausbeute: 276 g = 89 %; Sdp. 83°C/22 Torr, Lit.⁷⁷⁾ Sdp. 83°C/22 Torr)

Malonsäureethyl-tert.-butylester:

136 g (1.83 mol) tert.-Butanol und 222 g (1.83 mol) N,N-Dimethylanilin werden in 300 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt, die Heizquelle entfernt und eine Lösung von 276 g (1.83 mol) Malonsäureethylesterchlorid in 150 ml trockenem Ether so langsam zugetropft, daß die Lösung gerade siedet. Die Reaktionsmischung wird anschließend 3 h unter weiterem Rühren unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Das kristallin anfallende Dimethylanilinhydrochlorid wird mit Wasser gelöst, die wäßrige Phase einmal mit Ether gewaschen und die vereinigten Etherextrakte so oft mit Portionen von 100 ml 10proz. Schwefelsäure gewaschen, bis auf Zugabe von Natronlauge in der sauren Phase keine Trübung mehr auftritt.

Die etherische Lösung wird dann einmal mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Malonsäureethyl-tert.-butylester wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 310 g (89.6 %)

Sdp. $99^\circ\text{C}/17$ Torr (Lit.⁷⁷) Sdp. $99^\circ\text{C}/17$ Torr)

b) Darstellung von 16

Eine Suspension von 34.2 g (0.3 mol) Magnesiummethylat in 225 ml Ether wird unter Rühren mit 56.4 g (0.3 mol) Malonsäureethyl-tert.-butylester versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Unter intensivem Rühren wird zu dieser Mischung eine Lösung von 71 g (0.3 mol, Rohprodukt) 15 in 75 ml Ether so zugetropft, daß die Reaktionsmischung leicht siedet. Dann wird 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Suspension wird gekühlt, vorsichtig mit 40 ml Wasser versetzt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die Etherphase wird abgetrennt, mit einer Etherextraktion der wäßrigen Phase vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, das direkt zur Darstellung des β -Ketoesters 17 eingesetzt wird.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt; ohne Berücksichtigung des mitentstandenen 3,4-Dimethoxyphenylessigsäureethylesters, s.S. 39)

4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-acetessigester (17)

732 g (2 mol, Rohprodukt) 16 werden in 1000 ml Benzol gelöst und solange am Wasserabscheider erhitzt, bis letzte Reste von Wasser beseitigt sind. Dann werden 3 g p-Toluolsulfonsäure zugesetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt.

Wichtiger Hinweis: Bei Ansätzen dieser Größenordnung muß unbedingt darauf geachtet werden, daß für die Gasableitung des entstehenden Kohlendioxids und des Isobutens ein genügend großer Querschnitt (nicht unter $\phi = 2$ cm) zur Verfügung gestellt wird. Durch die anfangs sehr heftige Decarboxylierung kann es im Reaktionsgefäß zu einem hohen Innendruck kommen, bei dem sich der Rückflußkühler lösen kann. Der plötzlich abfallende Innendruck führt dann zu unkontrollierbaren Siedeverzügen.

Die gekühlte benzolische Lösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 53 g (10 %)

Sdp. $170^\circ\text{C}/0.5$ Torr (Luftbad) (Lit.⁷⁶) Sdp. $173^\circ\text{C}/8$ Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (266.28)

Ber.: C 63.14 H 6.81

Gef.: C 63.54 H 7.03

IR (Film): 1730 (Ester-CO), 1710 cm^{-1} (Keton-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.80$ (m; 3H, Ar), 4.17 (q; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.87 (s; 6H, OCH_3), 3.77 (s; 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 3.47 (s; 2H, Ar- CH_2), 1.23 (t; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Analytische und quantitative GC: (Rohprodukt von 17)

Säulenlänge: 200 cm

Trägermaterial: Chromosorb G, AW-DMCS 80-100

Stationäre Phase: Siliconöl OV 17

Trärgas: Stickstoff 30 ml/min

Temperaturen: Einspritzblock: 300°C

Kolonnenraum: 240°C

Detektorraum: 320°C

Detektor: FID

Retentionszeit: 3.3 min 17 (69 %)

4.1 min 3,4-Dimethoxyphenylethyl-
ester (21 %)

3-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-4-isopropyliden-5-oxo-1-phenyl-
pyrazolin (19)

2.7 g (10.2 mmol) 17 werden in 20 ml trockenem Ether gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 1.1 g (10 mmol) Phenylhydrazin in 20 ml Ether gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand in 50 ml Aceton aufgenommen. Die acetone Lösung wird weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt und die ausgefallenen gelben Kristalle aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 3.1 g (88,5 %)

Schmp. 128°C (aus Aceton)

Elementaranalyse: C₂₁H₂₂N₂O₃ (350.40)

Ber.: C 71.98 H 6.35 N 8.00

Gef.: C 71.95 H 6.36 N 8.07

IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.00-6.70 (m; 8H, Ar), 4.03 (s; 2H, Ar-CH₂),
3.83 (s; 6H, OCH₃), 2.53 (s; 3H, CH₃),
2.07 (s; 3H, CH₃)

4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-benzylamino-crotonsäure-
ethylester (23)

408 g (1.53 mol, Rohprodukt) 17 werden mit 164 g (1.53 mol) Benzylamin versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das unter großer Wärmetönung entstehende Wasser wird im Vakuum abdestilliert und der resultierende braune Kristallbrei aus Ethanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge kann noch einmal eine größere Menge von 23 gewonnen werden. Bei einem nochmaligen Aufarbeiten der Mutterlauge wird nur das als Nebenprodukt auftretende 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäurebenzylamid (Schmp. 148°C, aus Ethanol) erhalten.

Ausbeute: 354 g (65 %)

Schmp. 78°C (Nadeln aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{21}H_{25}NO_4$ (355.42)

Ber.: C 70.96 H 7.09 N 3.94

Gef.: C 71.12 H 7.08 N 3.98

IR-Spektrum: s.S. 39

1H -NMR-Spektrum: s.S. 41

4-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-3-benzylamino-buttersäureethyl-
ester (24)

Eine Suspension von 50 g (0.14 mol) 23 in 250 ml Essigester wird mit 5 g 10proz. Pt/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 72 h beträgt die Wasserstoffaufnahme 3300 ml (105 % d.Th.). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert und das gelbe Rohprodukt in 100 ml Ether aufgenommen. Aus der etherischen Lösung fallen watteartige Kristallnadeln des 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäurebenzylamids (Schmp. 148°C, aus Ethanol) aus, mit dem 23 immer geringfügig verunreinigt ist (s.S. 39 und S. 43). Nach dem Abdestillieren des Ethers wird das gelbe Rohprodukt von 24 im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 40,5 g (81 %)

Sdp. 210°C/0,5 Torr

Elementaranalyse: $C_{21}H_{27}NO_4$ (357,43)

Ber.: C 70,56 H 7,61 N 3,92

Gef.: C 70,41 H 7,71 N 4,01

IR (Film): 3340 (NH), 1730 cm^{-1} (Ester-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.27 (s; 5H, Ar), 6.73 (m; 3H, Ar),
4.13 (q; 2H, CH_2-CH_3), 3.83 (s; 6H, OCH_3),
3.23 (m; 1H, CH), 2.73 (d, J = 7Hz; 2H,
Ar- CH_2-CH), 2.40 (d, J = 7Hz; 2H, $CH-CH_2-CO$),
1.70 (s; 1H, NH), 1.23 (t; 3H, CH_2-CH_3)

Hydroperchlorat von 24

1 g (2.8 mmol) 24 werden mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure in das Salz des Aminoesters überführt, das farblose Kristalle bildet.

Ausbeute: 1,2 g (95 %)

Schmp. 215°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{28}NO_4]ClO_4$ (457,90)

Ber.: C 55,08 H 6,16 N 3,06 Cl 7,74

Gef.: C 55,26 H 6,22 N 3,11 Cl 7,81

IR (KBr): 1700 (Ester-CO), 1100 cm^{-1} (Perchlorat-Anion)

N-Benzyl-N-[2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-1-ethoxycarbonylmethyl-ethyl]malonsäureethylesteramid (25)

a)

20 g (56 mmol) 24 werden in 50 ml Cyanessigsäureethylester gelöst und unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff 20 h auf 120°C erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Cyanessigsäureethylesters verbleibt ein braunes, hochviskoses Öl, das in 100 ml Ethanol aufgenommen wird. Im Tiefkühlfach kristallisiert 25 in Form farbloser Kristalle aus.

Ausbeute: 6.6 g (25 %)

Schmp. 86°C (aus Ethanol)

b)

120 g (0.34 mol) 24 werden in 400 ml Ether gelöst, mit 41 g (0.34 mol) N,N-Dimethylanilin versetzt und zum Sieden erhitzt. Die Heizquelle wird entfernt und unter Rühren werden langsam 60 g Malonsäureethylesterchlorid (Darstellung s.S.116) in 100 ml trockenem Ether so zugetropft, daß die Lösung leicht siedet. Nach weiterem 3 stdg. Erhitzen wird die Reaktionsmischung abgekühlt und mit 100 ml Wasser versetzt, um das entstandene N,N-Dimethylanilinhydrochlorid aufzulösen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend eingeeengt. Das gelbe Rohprodukt wird in 200 ml Ethanol aufgenommen, aus dem im Tiefkühlfach farblose Kristalle von 25 ausfallen.

Ausbeute: 118 g (74.6 %)

Schmp. 86°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₂₆H₃₃N₇O₇ (471.53)

Ber.: C 66.22 H 7.05 N 2.97

Gef.: C 65.94 H 7.06 N 2.93

IR (KBr): 1750 (Ester-CO), 1725 (Ester-CO), 1650 cm⁻¹ (Amid-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.20 (m; 5H, Ar), 6.63 (m; 3H, Ar),
3.83 (s; 6H, OCH₃)

1-Ethoxycarbonylmethylen-2-benzyl-3-ethoxycarbonylmethyl-
6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26)

50 g (0.106 mol) 25 werden in 250 ml trockenem Chloroform gelöst, mit 100 ml POCl₃ versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 100 ml POCl₃ zugegeben und 2,5 h

unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird das Chloroform und das überschüssige Phosphoroxichlorid abdestilliert. Der schwarze, hochviskose Rückstand wird in 150 ml CHCl_3 aufgenommen, mit 500 ml 5proz. HCl versetzt und mit 600 ml Ether überschichtet. Durch intensives Ausschütteln bildet sich ein 2-Phasengemisch, bei dem sich das Hydrochlorid von 26 in der wäßrigen Phase und nicht umgesetztes Ausgangsamid 25 in der organischen Phase befindet. Die Ether-Chloroform-Phase wird noch zweimal mit je 300 ml 5proz. HCl und einmal mit 300 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase und dem Abdestillieren der Lösungsmittel werden 5 g Amid 25 zurückgewonnen.

Die wäßrige, salzsaure Lösung wird unter Eiskühlung mit Kaliumkarbonat alkalisiert und möglichst schnell mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein schwarzes, teerartiges Öl zurück, das in wenig Ethanol aufgenommen wird. Nach einiger Zeit scheiden sich Kristallnadeln ab, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Es werden farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute: 33,5 g (70 %)

Schmp. 118°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (453,52)

Ber.: C 68.86 H 6.89 N 3.09

Gef.: C 69.10 H 6.98 N 3.01

IR-Spektrum (KBr): s.S. 44

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.30 (m; 5H, Ar), 6.63 (s; 1H, Ar),
6.50 (s; 1H, Ar), 5.30 (s; 1H, =CH)

Hydrierung von 26 zum Gemisch der diastereomeren 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (cis-9 und trans-9)

33 g (73 mmol) 26 werden in 150 ml Essigsäureethylester gelöst und mit 1 g 10proz. Pt/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach einer halben Stunde sind 105 % der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingeeengt und der klare, ölige Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen. Bei Raumtemperatur kristallisiert das Diastereomerengemisch in Form farbloser Kristalle aus.

Ausbeute: 32.8 g (99 %)

Schmp. 55-85°C

Elementaranalyse: $C_{26}H_{33}NO_4$ (455.54)

Ber.: C 68.55 H 7.30 N 3.08

Gef.: C 68.81 H 7.32 N 3.14

Umsetzung des Diastereomerengemisches cis-9 und trans-9 zum Gemisch der diastereomeren 1,3-Ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (cis-29 und trans-29)

10.5 g (23 mmol) Mischung von cis-9 und trans-9 werden in 100 ml Eisessig gelöst und mit 1 g 10proz. Pd/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 10 min sind 106 % der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird der Eisessig abdestilliert, der Rückstand in wäßriger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das resultierende klare Öl des Gemisches von cis-29 und trans-29 wird direkt zur Darstellung von cis-30 und trans-30 eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzoxycarbonyl-6,7-dimethoxy-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-30 und trans-30)

4 g (11 mmol, Rohprodukt) Mischung von cis-29 und trans-29
werden in 75 ml Wasser suspendiert, mit 1 g Natriumhydro-
genkarbonat und 1.9 g Chlorameisensäurebenzylester versetzt
und bei 0°C intensiv gerührt. Nach 20 min erwärmt man die
Reaktionsmischung auf 95°C und rührt weitere 2 h bei dieser
Temperatur. Die Lösung wird abgekühlt und mit Chloroform
ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ ge-
etrocknet und eingeengt. Das verbleibende hochviskose Öl wird
in wenig Ethanol aufgenommen und in der Kälte der Kristal-
lisation überlassen. Es entstehen farblose Kristalle des
Enantiomerenpaares trans-30.

Ausbeute: 1.8 g (32 %)

Schmp. 124°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₂₇H₃₃NO₈ (499.54)

Ber.: C 64.92 H 6.66 N 2.80

Gef.: C 64.93 H 6.70 N 2.86

IR-Spektrum: s.S. 52

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 53

Durch Einengen der Mutterlauge und Destillation des Rück-
standes im Vakuum wird das Enantiomerenpaar cis-30 als kla-
res, hochviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 3.6 g (65 %)

Sdp. 280°C/0.2 Torr (Luftbad)

Elementaranalyse: C₂₇H₃₃NO₈ (499.54)

Ber.: C 64.92 H 6.66 N 2.80

Gef.: C 64.82 H 6.74 N 2.87

IR-Spektrum: s.S. 52

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 53

cis-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydroperchlorat (cis-29 · HClO_4)

1.5 g (3 mmol) cis-30 werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml konz. HCl angesäuert und mit 500 mg 10proz. Pd/Kohle 5 h bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Einengen der Lösung verbleibt ein hochviskoses Öl, das in K_2CO_3 -Lösung suspendiert und mit Ether ausgeschüttelt wird. Die etherische Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Aus der ethanolischen Lösung des resultierenden Rückstands wird mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäurelösung das Hydroperchlorat gefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.3 g (93 %)

Schmp. 231°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6]\text{ClO}_4$ (465.88)

Ber.: C 48.98 H 6.06 N 3.01 Cl 7.61

Gef.: C 48.75 H 6.01 N 3.10 Cl 7.54

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (Ester-CO)

Esterbase cis-29

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von cis-29 · HClO_4 wird die Base cis-29 mit Ether ausgeschüttelt. Destillation des Rohprodukts im Kugelrohr liefert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 100 % cis-29 bezogen auf cis-29 · HClO_4

Sdp. $240^\circ\text{C}/0.3\text{ Torr}$ (Luftbad)

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (365.41)

Ber.: C 62.45 H 7.45 N 3.83

Gef.: C 62.70 H 7.65 N 3.74

IR (Film): 3330 (NH), 1730 cm^{-1} (Ester-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.60 (s; 1H,Ar), 6.57 (s; 1H,Ar),
4.20 (q; 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.83 (s; 6H, OCH_3),
2.70 (s; 1H, NH), 1.30 (2t; 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

trans-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetra-
hydroisochinolin-hydroperehlorat (trans-29 · HC10₄)

1.5 g (3 mmol) trans-30 werden nach der für die Darstellung
von cis-29 angegebenen Vorschrift (s.S. 126) umgesetzt und
aufgearbeitet. Das Hydroperehlorat wird in Form farbloser
Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.2 g (85.9 %)

Schmp. 215-224°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6]\text{ClO}_4$ (465.88)

Ber.: C 48.98 H 6.06 N 3.01 Cl 7.61

Gef.: C 49.18 H 6.13 N 3.10 Cl 7.56

IR (KBr): 1710 cm^{-1} (Ester-CO)

Esterbase trans-29

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von trans-29 · HC10₄
wird die Base trans-29 mit Ether ausgeschüttelt. Destilla-
tion des Rohprodukts im Kugelrohr liefert ein farbloses Öl.

Ausbeute: 100 % trans-29 bezogen auf trans-29 · HC10₄

Sdp. 255°C/0.3 Torr (Luftbad)

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (365.41)

Ber.: C 62.45 H 7.45 N 3.83

Gef.: C 62.73 H 7.55 N 3.71

IR (Film): 3340 (NH), 1730 cm^{-1} (Ester-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.63 (s; 2H,Ar), 4.23 (2q; 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$),
3.83 (s; 6H, OCH_3), 2.53 (s; 1H, NH),
1.30 (t; 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

cis-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydroperchlorat (cis-9 · HClO_4)

1.0 g (2.7 mmol) cis-29 werden in 100 ml abs. Ethanol gelöst und mit 5 g fein pulverisiertem, wasserfreiem Na_2CO_3 versetzt. Unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff wird eine Lösung von 0.5 g (2.9 mmol) Benzylbromid in 5 ml abs. Ethanol innerhalb von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen des Na_2CO_3 mit Ethanol wird das Lösungsmittel abdestilliert, der basisch reagierende Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert und zur Entfernung von Neutralstoffen dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Alkalisieren der wäßrigen Phase mit NaHCO_3 wird cis-9 mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Aus der ethanolischen Lösung des Rohprodukts wird mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure das Hydroperchlorat von cis-9 ausgefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen farblose Kristalle.

Ausbeute: 1.3 g (87 %)

Schmp. 172°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_6]\text{ClO}_4$ (556.00)

Ber.: C 56.16 H 6.16 N 2.52 Cl 6.38

Gef.: C 56.15 H 6.22 N 2.60 Cl 6.30

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (Ester-CO)

Esterbase cis-9

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von cis-9 · HClO_4 wird die Base cis-9 mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein hochviskoses Öl, das in wenig Ethanol aufgenommen wird und im Tiefkühlfach der Kristallisation überlassen wird. Es werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 95 % cis-9 bezogen auf cis-9 · HClO₄

Schmp. 60°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₂₆H₃₃NO₆ (455.54)

Ber.: C 68.55 H 7.30 N 3.08

Gef.: C 68.44 H 7.26 N 3.12

IR-Spektrum: s.S. 56

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 57

trans-1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-benzyl-6,7-dimethoxy-1,2
3,4-tetrahydroisochinolin-hydroperchlorat (trans-9 · HClO₄)

a)

1.0 g (2.7 mmol) trans-29 werden nach der für die Darstellung von cis-2 angegebenen Vorschrift (s.S. 128) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Hydroperchlorat wird in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.36 g (91 %)

Schmp. 188°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: [C₂₆H₃₄NO₆]ClO₄ (556.00)

Ber.: C 56.16 H 6.16 N 2.52 Cl 6.38

Gef.: C 56.24 H 6.23 N 2.58 Cl 6.33

IR (KBr): 1730 (Ester-CO), 1710 cm⁻¹ (Ester-CO)

Esterbase trans-9

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von trans-9 · HClO₄ wird die Base trans-9 mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein hochviskoses Öl, das in wenig Ethanol aufgenommen wird und bei Raumtemperatur der Kristallisation überlassen wird. Es werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 91 % trans-9 bezogen auf trans-9 · HClO₄

Schmp. 98°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{33}NO_6$ (455.54)

Ber.: C 68.55 H 7.30 N 3.08

Gef.: C 68.32 H 7.27 N 3.13

IR-Spektrum: s.S. 57

1H -NMR-Spektrum: s.S. 58

b)

3.5 g (8 mmol) 26 werden in einem Gemisch aus 50 ml Methanol und 20 ml THF gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.0 g Natriumborhydrid versetzt. Die Suspension wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wird der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen, mit 5 g K_2CO_3 versetzt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird über Na_2SO_4 getrocknet und entfernt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.4 g (93.4 %)

Schmp. 98°C (aus Ethanol)

Reindarstellung der Diastereomeren cis-9 und trans-9 aus Rohproduktgemisch (s.S. 124) durch fraktionierte Kristallisation

164 g (0.36 mol, Rohproduktgemisch) von cis-9 und trans-9 werden in 500 ml Ethanol gelöst und bei 30°C mit einigen Kristallen trans-9 angeimpft. Nach 24 stdg. Stehen bei dieser Temperatur wird die auskristallisierte Base trans-9 abfiltriert, die Mutterlauge auf 0°C abgekühlt und mit einigen Kristallen cis-9 angeimpft. Nach 48 h wird die freie Base cis-9 in Form farbloser Kristalle gewonnen.

Ausbeute an cis-9: 110 g (67 % bezogen auf das Gemisch)

Schmp. 60°C (aus Ethanol)

Ausbeute an trans-9: 51 g (31 % bezogen auf das Gemisch)

Schmp. 98°C (aus Ethanol)

Umsetzung von cis-9 zum Gemisch der strukturisomeren β -Keto-ester 2-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (27A) und 4-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (27B)

25 g (55 mmol) cis-9 werden in 500 ml abs. THF gelöst und im Verlauf von 15 h unter ständigem Durchleiten von trockenem Stickstoff zu einer Suspension von 8.75 g paraffinfreiem Natriumhydrid in 375 ml abs. THF getropft. Dann wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das überschüssige NaH bei 0°C vorsichtig mit zerstoßenem Eis zersetzt und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Anschließend wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung alkalisiert und dreimal mit je 500 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand verbleibt ein hochviskoses, braunes Öl, das direkt zur Darstellung des Aminoketons 28 eingesetzt wird.

Ausbeute: 21.5 g Rohprodukt (95.7 %)

7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on-hydrochlorid (28·HCl)

21.5 g (52.5 mmol, Rohproduktgemisch) von 27A und 27B werden in 250 ml 17proz. Chlorwasserstoffsäure gelöst und solange unter Rückfluß erhitzt, bis kein CO₂ mehr entweicht (ca. 1 h). Die Lösung wird heiß filtriert, das Wasser und die überschüssige Chlorwasserstoffsäure werden abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird aus wenig Ethanol umkristallisiert. Nach 4 Tagen ist die Hauptmenge des feinkristallinen Hydrochlorids von 28 auskristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge und 7tägigem Stehen kann noch eine geringe Menge des Hydrochlorids gewonnen werden.

Ausbeute: 10.5 g (53.6 %)

Schmp: 193°C (Zers., aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{24}NO_3]Cl$ (373.86)

Ber.: C 67.46 H 6.47 N 3.75 Cl 9.48

Gef.: C 67.20 H 6.57 N 3.85 Cl 9.40

IR (KBr): 1725 cm^{-1} (Keton-CO)

Base 28

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 28·HCl wird die Base 28 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 95 % 28 bezogen auf 28·HCl

Schmp. 145°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{21}H_{23}NO_3$ (337.40)

Ber.: C 74.75 H 6.87 N 4.15

Gef.: C 75.01 H 6.97 N 4.22

IR-Spektrum: s.S. 59

1H -NMR-Spektrum: s.S. 60

7,8-Dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[bicyclo[3.3.1]-nonan-3-ol-hydrochlorid (31·HCl)

4.5 g (13.4 mmol) 28 werden in einer Mischung von 50 ml THF und 50 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 4 g Natriumborhydrid versetzt. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, die Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Die wäßrige Suspension wird mit K_2CO_3 alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure das Hydro-

chlorid von 31 ausgefällt. Umkristallisation aus Ethanol ergibt farblose Kristalle.

Ausbeute: 4.6 g (91.7 %)

Schmp. 252°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{26}NO_3]Cl$ (375.88)

Ber.: C 67.10 H 6.97 N 3.73 Cl 9.43

Gef.: C 67.40 H 6.77 N 3.80 Cl 9.23

Base 31

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 31.HCl wird die Base 31 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein hochviskoses, klares Öl, das weder zur Kristallisation gebracht werden kann noch zu destillieren ist.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

IR-Spektrum: s.S. 63

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 63

Umsetzung von cis-29 zum Gemisch der strukturisomeren β -Ketoester 2-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-azabenzof]-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (32A) und 4-Ethoxycarbonyl-7,8-dimethoxy-11-azabenzof]-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (32B)

9.6 g (26.3 mmol) cis-29 werden nach der für die Darstellung von 27A und 27B angegebenen Vorschrift (s.S. 131) umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 7.9 g Rohprodukt (94 %)

7,8-Dimethoxy-11-azabenzof[f]bicyclo[3.3.1]nonan-3-on-
hydroperchlorat (33·HClO₄)

7.9 g (24.7 mmol, Rohprodukt) des Gemisches von 32A und 32B werden nach der für die Darstellung von 28 angegebenen Vorschrift (s.S. 131) umgesetzt. Aus dem Rohprodukt der freien Base wird mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure das Hydroperchlorat ausgefällt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.9 g (10 %)

Schmp. 197°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: [C₁₄H₁₈NO₃]ClO₄ (347.75)

Ber.: C 48.35 H 5.22 N 4.03 Cl 10.20

Gef.: C 48.63 H 5.33 N 4.21 Cl 10.28

Base 33

8.7 g (25.8 mmol) 28 werden in 100 ml Eisessig gelöst und mit 1 g 10proz. Pd/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 30 min sind 104 % der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird der Eisessig abdestilliert, der Rückstand in wäßriger K₂CO₃-Lösung aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der resultierende Kristallbrei wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6 g (95 %)

Schmp. 164°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₁₄H₁₇NO₃ (247.28)

Ber.: C 68.00 H 6.93 N 5.66

Gef.: C 67.82 H 7.00 N 5.61

IR-Spektrum: s.S. 64

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 65

7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof[3.3.1]-
nonan-3-on-hydrochlorid (34·HCl)

1.0 g (4 mmol) 33 werden in einer Mischung von 50 ml Aceton und 10 ml Benzol gelöst, mit 2 g gepulvertem Kaliumhydroxid versetzt und zum Sieden erhitzt. In diese Mischung wird langsam innerhalb von 15 min eine Lösung von 600 mg Methyljodid in 5 ml Aceton zugetropft. Anschließend wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 50 ml Benzol extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in ethanolischer Chlorwasserstoffsäure gelöst und in der Kälte der Kristallisation überlassen. Es entstehen farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.8 g (67 %)

Schmp. 219°C (Zers., aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{15}H_{20}NO_3]Cl$ (297.78)

Ber.: C 60.50 H 6.77 N 4.70 Cl 11.91

Gef.: C 60.28 H 6.73 N 4.81 Cl 11.78

Base 34

8.5 g (34.4 mmol) 33 werden in 200 ml Aceton gelöst, mit 50 g fein gepulvertem Na_2CO_3 und 5.4 g (38 mmol) Methyljodid versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen des Na_2CO_3 mit Aceton wird das Lösungsmittel abdestilliert, der basisch reagierende Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und in der Kälte der Kristallisation überlassen. Es entstehen farblose Kristallnadeln.

Ausbeute: 8.2 g (91 %)

Schmp. 124°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{19}NO_3$ (261.31)

Ber.: C 68.94 H 7.33 N 5.36

Gef.: C 68.90 H 7.13 N 5.75

IR-Spektrum: s.S.67

¹H-NMR-Spektrum: s.S.67

7,8-Dimethoxy-11-methyl-11-azabenzof[bicyclo[3.3.1]nonan-3-yl-hydrochlorid (35·HCl)

4.4 g (16.9 mmol) 34 werden nach der für die Darstellung von 31 angegebenen Vorschrift (s.S.132) mit NaBH₄ reduziert und aufgearbeitet. Aus ethanolischer Chlorwasserstoffsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen farblose Kristallnadeln.

Ausbeute: 4.8 g (95 %)

Schmp.248°C subl. ab 200°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: [C₁₅H₂₂NO₃]Cl (299.80)

Ber.: C 60.09 H 7.40 N 4.67 Cl 11.83

Gef.: C 59.82 H 7.37 N 4.91 Cl 11.66

Base 35

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 35·HCl wird die Base 35 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein hochviskoses, klares Öl, das in wenig Ethanol aufgenommen wird und in der Kälte der Kristallisation überlassen wird. Umkristallisation aus Ethanol liefert farblose Kristallnadeln.

Ausbeute: 91 % 35 bezogen auf 35·HCl

Schmp.155°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₁₅H₂₁NO₃ (263.33)

Ber.: C 68.41 H 8.04 N 5.32

Gef.: C 68.11 H 7.99 N 5.56

IR-Spektrum: s.S.69

¹H-NMR-Spektrum: s.S.69

2-Cyan-2-[3'-(7',8'dimethoxy-11'-benzyl-11'-azabenzof]-
bicyclo[3.3.1]nonanylidene)]essigsäureethylester (36)

6.5 g (19.3 mmol) 28 werden in 500 ml Benzol gelöst, mit 35 g Cyanessigsäureethylester, 15.5 g Eisessig und 4.5 g Ammoniumacetat versetzt und 100 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die benzolische Lösung zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Der Überschuß an Cyanessigsäureethylester wird abdestilliert, der hochviskose Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und bei Raumtemperatur der Kristallisation überlassen.

Ausbeute: 7.8 g (93.6 %)

Schmp. 138°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (432.50)

Ber.: C 72.20 H 6.53 N 6.48

Gef.: C 71.94 H 6.58 N 6.59

IR-Spektrum: s.S. 77

^1H -NMR-Spektrum: s.S. 77

1,3-Ethoxycarbonylmethyl-2-p-toluolsulfonyl-6,7-dimethoxy-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (cis-39 und trans-39)

7.8 g (21 mmol) Gemisch von cis-29, trans-29 und 2.9 g Na_2CO_3 werden in 100 ml Wasser suspendiert und unter intensivem Rühren bei 70°C mit 5.3 g (28 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 2 stdg. Rühren bei 95°C läßt man abkühlen und schüttelt zweimal mit Chloroform aus. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und in wenig Methanol aufgenommen. Bei Raumtemperatur fällt trans-39 als fein kristallines Pulver an.

Ausbeute: 3.0 g (27.5 %)

Schmp. 96°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{33}NO_8S$ (519.60)

Ber.: C 60.10 H 6.40 N 2.69

Gef.: C 60.33 H 6.49 N 2.77

IR-Spektrum: s.S. 85

1H -NMR-Spektrum: s.S. 86

Die methanolische Mutterlauge wird weiter eingeeengt und in der Kälte der Kristallisation überlassen. Es entstehen grobe, farblose Kristalle von cis-39.

Ausbeute: 6.66 g (61 %)

Schmp. 80°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{33}NO_8S$ (519.60)

Ber.: C 60.10 H 6.40 N 2.69

Gef.: C 60.34 H 6.47 N 2.80

IR-Spektrum: s.S. 85

1H -NMR-Spektrum: s.S. 86

Versuche der Dieckmann-Cyclisierung von cis-39 mit Natriumhydrid:

2-[3'-(1'-Ethoxycarbonyl-2'p-toluolsulfonamido)-propyl]-4,5-dimethoxyzimtsäureethylester (40)

1.0 g (2 mmol) cis-39 werden nach der für die Darstellung von 27A bzw. 27B angegebenen Vorschrift (s.S. 131) umgesetzt und aufgearbeitet. Aus methanolischer Lösung kristallisiert (40) in Form feiner Nadeln aus.

Ausbeute: 0.9 g (90 %)

Schmp. 110°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{33}NO_8S$ (519.60)

Ber.: C 60.10 H 6.40 N 2.69

Gef.: C 60.22 H 6.36 N 2.73

IR (KBr): 3300 (NH), 1730 (gesättigte Ester-CO),
1695 (ungesättigte Ester-CO), 1600 cm^{-1} (konj.C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.77 (d, $\underline{J}$ = 15Hz; 1H, Ar-CH=), AB-Quartett
(δ_A = 7.50, δ_B = 7.10, $\underline{J}$ = 8Hz; 4H, Ar),
6.90 (s; 1H, Ar), 6.50 (s; 1H, Ar), 6.13
(d, $\underline{J}$ = 16Hz; 1H, =CH-CO), 5.47 (d, $\underline{J}$ = 8Hz;
1H, NH), 4.27 (d; 2H, CH₂-CH₃), 4.10 (d; 2H,
CH₂-CH₃), 3.92 (s; 3H, OCH₃), 3.80 (s; 3H, OCH₃),
3.47 (m; 1H, CH₂-CH-CH₂), 2.93 (d, $\underline{J}$ = 7Hz; 2H,
Ar-CH₂), 2.50 (d, $\underline{J}$ = 5Hz; 2H, CH₂-CO), 2.40
(s; 3H, Ar-CH₃), 1.37 (t; 3H, CH₂-CH₃), 1.23
(t; 3H, CH₂-CH₃)

7,8-Dimethoxy-11-p-toluolsulfonyl-11-azabenzof]bicyclo-
[3.3.1]nonan-3-on (41)

1.3 g (5.3 mmol) 33 und 600 mg Na_2CO_3 werden in einer Mischung
aus 20 ml 1,4-Dioxan und 20 ml Wasser gelöst. Die weitere Um-
setzung mit 1.2 g p-Toluolsulfonylchlorid wird nach der für
die Darstellung von cis-39 und trans-39 angegebenen Vorschrift
durchgeführt. Nach der Aufarbeitung wird das kristalline Roh-
produkt aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.8 g (84.7 %)

Schmp. 85°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ (401.47)

Ber.: C 62.82 H 5.77 N 3.49

Gef.: C 62.93 H 5.82 N 3.60

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (Keton-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): AB-Quartett (δ_A = 7.73, δ_B = 7.17, $\underline{J}$ = 8 Hz;
4H, Ar),
 δ = 6.47 (s; 1H, Ar), 6.37 (s; 1H, Ar), 5.43
(m; 1H, 5-H), 4.77 (m; 1H, 1-H), 3.83 (s; 3H,
OCH₃), 3.73 (s; 3H, OCH₃), 2.37 (s; 3H, Ar-CH₃)

2-Cyan-2-[3'-(7',8'-dimethoxy-11'-p-toluolsulfonyl-11'-azabenzof]bicyclo(3.3.1]nonanyliden)]essigsäureethylester (42)

500 mg (1.25 mmol) 41, 1.9 g Cyanessigsäureethylester, 2 g Eisessig und 600 mg Ammoniumacetat werden mit 50 ml Benzol 100h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wird die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der überschüssige Cyanessigsäureethylester wird im Vakuum abdestilliert, der hochviskose Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und bei Raumtemperatur der Kristallisation überlassen. Es entstehen farblose Kristalle.

Ausbeute: 340 mg (55 %)

Schmp. 163°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (496.57)

Ber.: C 62.88 H 5.68 N 5.64

Gef.: C 62.97 H 5.67 N 5.72

IR-Spektrum: s.S.88

^1H -NMR-Spektrum: s.S.89

3-Carboxymethyl-3,4-dehydro-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan (46)

5 g (11.6 mmol) 36 werden in 100 ml konz. Chlorwasserstoffsäure gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren der Chlorwasserstoffsäure wird das kristalline Rohprodukt direkt zur Darstellung des Aminoesters 47 eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

3-Ethoxycarbonylmethyl-3,4-dehydro-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan (47)

4.4 g (11.6 mmol, Rohprodukt) 46 werden nach der für die Darstellung von 4 angegebenen Vorschrift (s.S. 109) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol kristallisiert. Es entstehen farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.7 g (57 %)

Schmp. 103°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{25}H_{29}NO_4$ (407.49)

Ber.: C 73.68 H 7.17 N 3.44

Gef.: C 73.44 H 7.27 N 3.51

IR-Spektrum: s.S. 92

1H -NMR-Spektrum: s.S. 93

3-Ethoxycarbonylmethyl-3,4-dehydro-7,8-dimethoxy-11-azabenzof]bicyclo[3.3.1]nonan-hydrochlorid (48.HCl)

3.3 g (8.1 mmol) 47 werden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 1 g 10proz. Pd/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Hydrochlorid von 48 in Form farbloser Kristalle gewonnen.

Ausbeute: 2.6 g (90.7 %)

Schmp. 221°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{18}H_{24}NO_4]Cl$ (353.84)

Ber.: C 61.09 H 6.84 N 3.96 Cl 10.02

Gef.: C 60.69 H 6.75 N 3.90 Cl 9.95

Base 48

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 48.HCl wird die Base 48 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein hochviskoses Öl erhalten, das nicht zur Kristalli-

sation gebracht werden kann und das sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: quantitativ bezogen auf 48·HCl

IR (Film): 3310 (NH), 1730 cm^{-1} (Ester-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.60 (s; 2H, Ar), 5.73 (m; 1H, CH=),
4.07 (q; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.90 (s; 6H, OCH_3),
2.90 (s; 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 1.23 (s; 1H, NH),
1.10 (t; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

3-Ethoxycarbonylmethyl-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof
[f]bicyclo[3.3.1]nonan-hydrochlorid (49·HCl)

a)

2.0 g (4.9 mmol) 47 werden in 50 ml Essigsäureethylester gelöst, mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure angesäuert und bei Raumtemperatur und Normaldruck mit 2.5 g 10proz. Pt/Kohle hydriert. Erst nachdem 250 Prozent der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen sind, wird die Reaktion unterbrochen. Neben der Hydrierung der C-C-Doppelbindung wird die Hydrogenolyse der Benzylgruppe beobachtet. Nach dem Aufarbeiten werden daher aus der ethanolischen Lösung des Rohprodukts mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure nicht nur das Hydrochlorid von 49, sondern auch die Hydrochloride der Verbindungen 48 und 50 in der angegebenen Reihenfolge durch fraktionierte Kristallisation erhalten.

Ausbeute 49·HCl: 1.4 g (63.9 %)

Ausbeute 48·HCl: 170 mg (9.8 %) (Daten s.S. 141)

Ausbeute 50·HCl: 330 mg (18.9 %) (Daten s.S. 143 und 144)

Schmp. von 49·HCl 207°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4]\text{Cl}$ (445.97)

Ber.: C 67.33 H 7.23 N 3.14 Cl 7.95

Gef.: C 67.03 H 7.43 N 3.15 Cl 7.84

b)

1.3 g (4.1 mmol) 50 werden nach der für die Darstellung von cis-9 angegebenen Vorschrift (s.S.128) benzyliert und aufgearbeitet. Aus Ethanol wird das Hydrochlorid von 49 in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.5 g (90.1 %)

Schmp. 207°C (aus Ethanol)

Base 49

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 49·HCl wird die Base 49 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein semi-kristalliner Rückstand erhalten, der nicht umkristallisiert werden kann und der sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: quantitativ bezogen auf 49·HCl

IR (Film): 1730 cm⁻¹ (Ester-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.33 (m; 5H,Ar), 6.63 (s; 1H,Ar),
6.53 (s; 1H,Ar), 4.07 (q; 2H,CH₂-CH₃),
3.88 (s; 3H,OCH₃), 3.83 (s; 3H,OCH₃),
3.65 (s; 2H,Ar-CH₂), 1.18 (t; 3H,CH₂-CH₃)

3-Ethoxycarbonylmethyl-7,8-dimethoxy-11-azabenzof[f]bicyclo-
[3.3.1]nonan-hydrochlorid (50·HCl)

a)

2.4 g (6.8 mmol) 48·HCl werden in verd. ethanolischer Chlorwasserstoffsäure gelöst und mit 500 mg 10proz. Pt/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 5 h sind 106 % der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Hydrochlorid von 50 in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 1.7 g (71 %)

Schmp. 197°C (aus Ethanol)

b)

500 mg (1.12 mmol) 49·HCl werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 400 mg 10proz. Pd/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Hydrochlorid von 50 in Form farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 340 mg (85 %)

Schmp. 197°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{18}H_{26}NO_4]Cl$ (355.86)

Ber.: C 60.75 H 7.36 N 3.94 Cl 9.96

Gef.: C 60.98 H 7.16 N 4.05 Cl 10.09

Base 50

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 50·HCl wird die Base 50 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein hochviskoses Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann und das sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: quantitativ bezogen auf 50·HCl

IR (Film): 3310 (NH), 1730 cm^{-1} (Ester-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.53 (m; 2H, Ar), 4.07 (q; 2H, CH_2-CH_3),
3.87 (s; 6H, OCH_3), 1.90 (s; 1H, NH),
1.20 (t; 3H, CH_2-CH_3)

3-(β -Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-11-azabenzof[bicyclo-
[3.3.1]nonan-hydrochlorid (52·HCl)

1,5 g (4.7 mmol) 50 werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter gutem Rühren und Eiskühlung innerhalb von 10 min zu einer Suspension von 2 g $LiAlH_4$ in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Es wird zuerst 15 h bei Raumtemperatur, dann 2 h bei siedendem Lösungsmittel gerührt. Nach dem Zersetzen mit der berechneten Menge 10proz. Natron-

lauge wird der körnige Niederschlag abfiltriert und noch zweimal mit je 50 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Aus der Lösung des Rohprodukts in Ethanol wird mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure das Hydrochlorid ausgefällt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.3 g (88 %)

Schmp. 273°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3]\text{Cl}$ (313.82)

Ber.: C 61.23 H 7.71 N 4.46 Cl 11.30

Gef.: C 61.01 H 7.62 N 4.52 Cl 11.36

Base 52

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 52·HCl wird die Base 52 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein hochviskoses Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann und das sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: quantitativ bezogen auf 52·HCl

^1H -NMR-Spektrum: s.S. 97

3-(6-Chlorethyl)-7,8-dimethoxy-11-azabenzof[bicyclo-
[3.3.1]nonan-pikrat (53·(NO₂)₃C₆H₂OH)

1.2 g (3.83 mmol) 52·HCl werden in 100 ml Chloroform gelöst, mit 30 ml Thionylchlorid versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Thionylchlorids wird der kristalline Rückstand in NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der semi-kristalline Rückstand wird in wenig Ethanol aufgenommen und mit ethanolischer Pikrinsäurelösung angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen gelbe Kristalle.

Ausbeute: 1.8 g (89.7 %)

Schmp. 215°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{16}H_{23}NO_2Cl]C_6H_2N_3O_7$ (524.91)

Ber.: C 50.34 H 4.80 N 10.67 Cl 6.75

Gef.: C 50.58 H 4.89 N 10.58 Cl 6.87

Base 53

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von $\underline{53} \cdot (NO_2)_3C_6H_2OH$ wird die Base 53 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein semi-kristalliner Rückstand erhalten, der nicht umkristallisiert werden kann und der sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: 90 % bezogen auf $\underline{53} \cdot (NO_2)_3C_6H_2OH$

IR (Fim): 3320 cm^{-1} (NH)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.53 (s; 2H, Ar), 3.87 (s; 6H, OCH_3),
3.40 (t, J = 7Hz; 2H, $CH-CH_2Cl$), 2.23 (s; , 1H,
NH)

3-(β -Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof[f]-
bicyclo[3.3.1]nonan-pikrat ($\underline{55} \cdot (NO_2)_3C_6H_2OH$)

1.2 g (2.93 mmol) 49 werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 g $LiAlH_4$ nach der für die Darstellung von 52 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Der semi-kristalline Rückstand wird in wenig Ethanol aufgenommen und mit ethanolischer Pikrinsäurelösung angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Es entstehen gelbe Kristalle.

Ausbeute: 1.75 g (86 %)

Schmp. 167°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $[C_{23}H_{30}NO_3]C_6H_2N_3O_7$ (596.58)

Ber.: C 58.38 H 5.41 N 9.39

Gef.: C 58.58 H 5.55 N 9.52

Base 55

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 55·(NO₂)₃C₆H₂OH wird die Base 55 mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein semi-kristalliner Rückstand erhalten, der nicht umkristallisiert werden kann und der sich nicht destillieren läßt.

Ausbeute: 95 % bezogen auf 55·(NO₂)₃C₆H₂OH

IR (Fim): 3400 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30 (m; 5H,Ar), 6.55 (s; 1H,Ar),
6.45 (s; 1H,Ar), 3.85 (s; 3H,OCH₃),
3.80 (s; 3H,OCH₃), 3.63 (s; 2H,Ar-CH₂),
3.43 (t, J = 7Hz; 2H,CH-CH₂OH)

3-(β-Chlorethyl)-7,8-dimethoxy-11-benzyl-11-azabenzof]-bicyclo[3.3.1]nonan-hydrochlorid (56·HCl)

1.2 g (3.83 mmol) 55·HCl werden nach der für die Darstellung von 53 angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)

Für den Syntheseversuch zu 57 wird das Rohprodukt von 56·HCl weiterverarbeitet.

6. Übersichtstabelle der bearbeiteten Verbindungen

Zeichenerklärung:

Tabellenaufteilung:

Substituenten:

A = Verbindungsnummer und Strukturformel

R' = OCH₃

B = Allgemeiner Teil s.S.

R¹ = C₂H₅

C = Experimenteller Teil s.S.

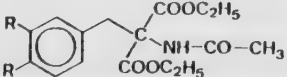
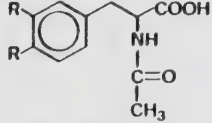
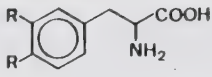
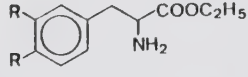
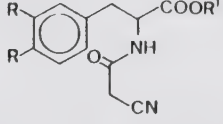
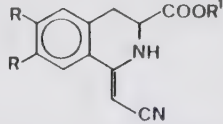
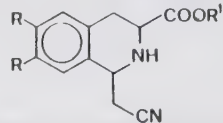
R² = Bz

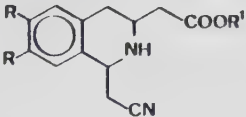
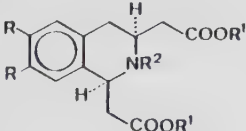
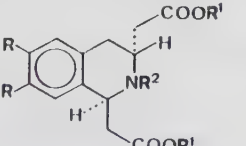
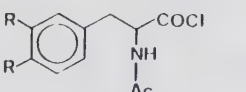
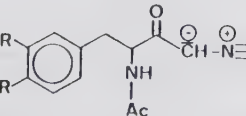
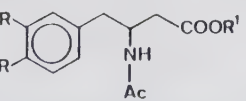
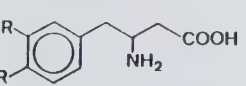
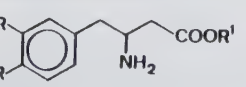
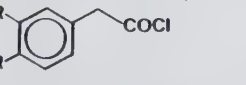
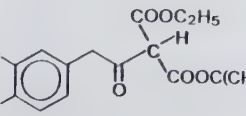
D = IR-spektroskopische Daten s.S.

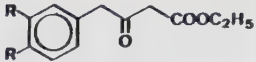
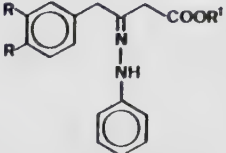
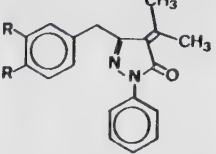
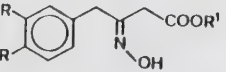
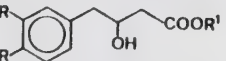
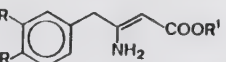
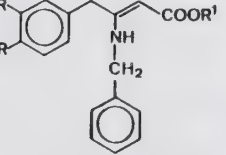
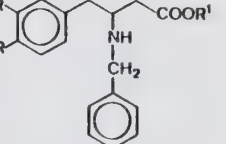
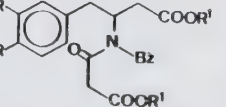
R³ = CH₃

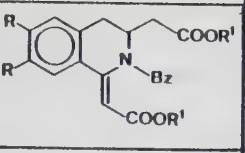
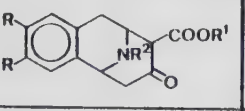
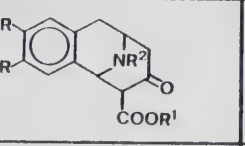
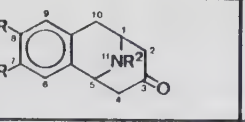
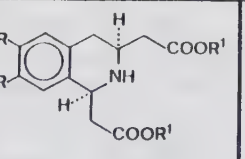
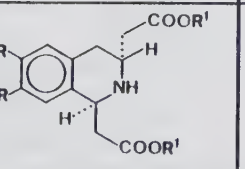
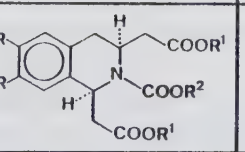
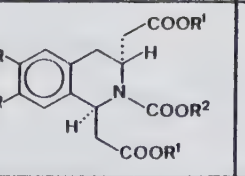
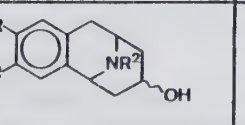
E = ¹H-NMR-spektroskopische Daten s.S.

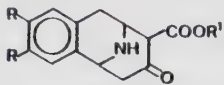
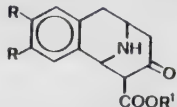
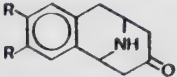
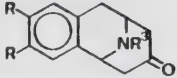
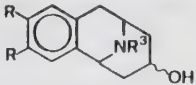
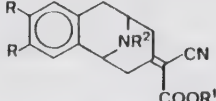
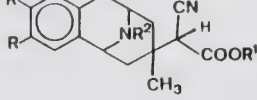
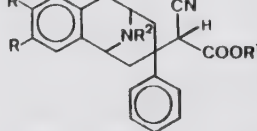
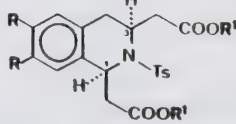
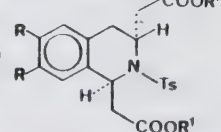
Ac = Acetyl

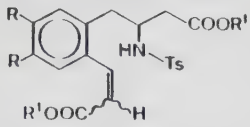
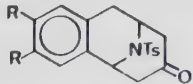
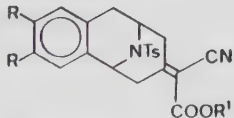
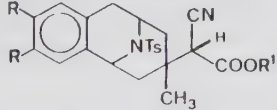
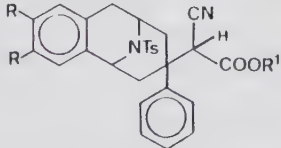
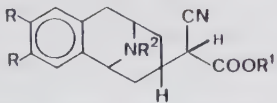
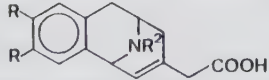
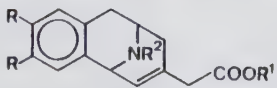
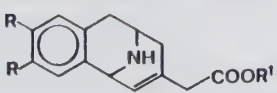
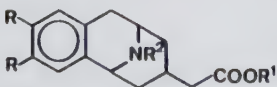
A	B	C	D	E
<u>1</u> 	22	108	—	—
<u>2</u> 	22, 29	108	108	—
<u>3</u> 	22	109	—	—
<u>4</u> 	22ff.	109	110	110
<u>5</u> 	24	110	111	111
<u>6</u> 	24	111	25	26
<u>7</u> 	26	—		

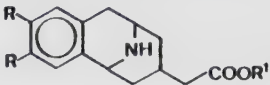
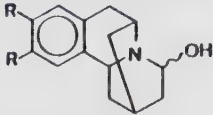
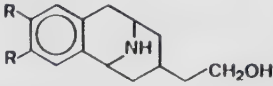
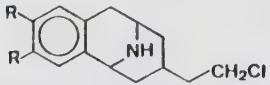
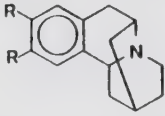
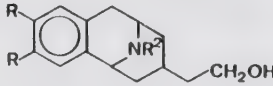
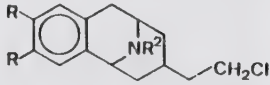
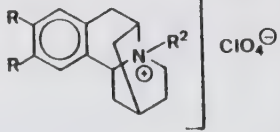
A	B	C	D	E
<u>8</u> 	20			
<u>cis-9</u> 	45, 54ff.	124, 128, 130	56	57
<u>trans-9</u> 	45, 55ff.	124, 129, 130	57	58
<u>10</u> 	30	112	—	—
<u>11</u> 	31	112	—	—
<u>12</u> 	31	113	113	113
<u>13</u> 	31	114	—	—
<u>14</u> 	31, 42	114	115	115
<u>15</u> 	33	115	—	—
<u>16</u> 	33	116ff.	—	—

A	B	C	D	E
<u>17</u> 	32 ff.	118	118	118
<u>18</u> 	36	_____		
<u>19</u> 	36	119	119	119
<u>20</u> 	37	_____		
<u>21</u> 	37	_____		
<u>22</u> 	38	_____		
<u>23</u> 	38 ff.	120	39	41
<u>24</u> 	42	120	121	121
<u>25</u> 	43	121	122	122

A	B	C	D	E
<u>26</u> 	44	122	44	123
<u>27A</u> 	46, 47	131	—	—
<u>27B</u> 	46, 47	131	—	—
<u>28</u> 	46ff., 59, 70ff.	131	59	60
<u>cis-29</u> 	49ff.	124, 126	126	127
<u>trans-29</u> 	49ff.	124, 127	127	127
<u>cis-30</u> 	49ff.	125	52	53
<u>trans-30</u> 	49ff.	125	52	53
<u>31</u> 	60ff.	132	63	63

A	B	C	D	E
<u>32A</u> 	64	133	—	—
<u>32B</u> 	64	133	—	—
<u>33</u> 	64	134	64	65
<u>34</u> 	60, 66	135	67	67
<u>35</u> 	60, 68	136	69	69
<u>36</u> 	76	137	77	77
<u>37</u> 	76ff.	—		
<u>38</u> 	76ff.	—		
<u>cis-39</u> 	84	137	85	86
<u>trans-39</u> 	84	138	85	86

A	B	C	D	E
<u>40</u> 	87	138	139	139
<u>41</u> 	82 ff.	139	139	139
<u>42</u> 	88	140	88	89
<u>43</u> 	82 ff.			
<u>44</u> 	82 ff.			
<u>45</u> 	92			
<u>46</u> 	92	140		
<u>47</u> 	92	141	92	93
<u>48</u> 	95	141	142	142
<u>49</u> 	97	142	143	143

A	B	C	D	E
<u>50</u> 	94 ff.	143	144	144
<u>51</u> 	96	_____		
<u>52</u> 	96 ff.	144	—	97
<u>53</u> 	100	145	146	146
<u>54</u> 	98 ff.	_____		
<u>55</u> 	100	146	147	147
<u>56</u> 	100	147	—	—
<u>57</u> 	98 ff.	_____		

Meinen herzlichen Dank möchte ich allen
Freunden und Kollegen aussprechen, die zu
dieser Arbeit durch Ratschläge und Dis-
kussionen beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Dr.
H.Bochow für seine wertvollen Diskussions-
beiträge zu wesentlichen Teilen dieser
Arbeit.

Ferner gilt mein Dank Herrn V.Brecht für
die stets bereitwillige und schnelle Mit-
hilfe bei der Aufnahme der IR- bzw. ^1H -NMR-
Spektren und Herrn H.Pfeiffer für die sorg-
fältige Ausführung der Elementaranalysen.

Fräulein J.Runge danke ich für Ihre Be-
mühungen bei der Niederschrift des Manu-
skripts dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 4. November 1947 wurde ich als Sohn der Eheleute Erich und Elisabeth Sauerbier in Schwerte/Ruhr geboren.

Ab Ostern 1954 besuchte ich die Volksschule in Schwerte, anschließend ab 1958 das dortige Friedrich-Bährens-Gymnasium. Im Jahre 1965 wechselte ich zur Freiherr-von-Stein-Schule in Bochum über, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte. Ab Oktober 1967 war ich 2 Jahre lang als Apothekerpraktikant in der Bahnhof-Apotheke in Schwerte tätig. Meine Pharmazeutische Vorprüfung legte ich im September 1969 in Arnsberg ab. Ab Oktober 1970 begann ich in Freiburg i.Br. mit dem Studium der Pharmazie, das ich im September 1973 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Am 17. September 1971 heiratete ich Ursula Knap.

Nach Erhalt der Approbation als Apotheker arbeitete ich von November 1973 bis September 1974 in der Apotheke zum roten Fingerhut in Ihringen a.K. Danach begann ich im Oktober 1974 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider am Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg mit meiner Dissertation, wobei ich zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft und ab Dezember 1976 als wissenschaftlicher Angestellter tätig war.

Am 21. August 1978 wurde meine Tochter Petra geboren.

